

Aus der Klinik für Neurologie
Prof. Dr. med. M. Bähr
Im Klinischen Demenzzentrum
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Lipocalin-2 als liquor- und
plasmabasierter Biomarker bei
vaskulärer Enzephalopathie:
Assoziationen mit klinischen Merkmalen
und verschiedenen Formen der
vaskulären Demenz**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Hanna Lindemann

aus

Oberhausen

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Brück
Referent/in:	Prof. Dr. Inga Zerr
Ko-Referent/in:	PD Dr. Niels Hansen
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Magarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 21.06.2023

doi:10.53846/goediss-9889

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. Inga Zerr

Ko-Betreuer/in: Dr. Peter Hermann

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. Inga Zerr

Ko-Referent/in: PD Dr. Niels Hansen

Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 21.06.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Lipocalin-2 als liquor- und plasmabasierter Biomarker bei vaskulärer Enzephalopathie: Assoziationen mit klinischen Merkmalen und verschiedenen Formen der vaskulären Demenz" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Ein Teil der Daten auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurde im Rahmen einer früheren Publikation untersucht:

Franc Llorens et al. (2020): „Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia”. *Nat Commun* 11, 619

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Definition des Demenzsyndroms	1
1.2 Ätiologie des Demenzsyndroms	1
1.3 Epidemiologie des Demenzsyndroms	2
1.4 Charakteristika neurodegenerativer Demenzformen.....	3
1.5 Vaskuläre Demenz	4
1.5.1 Pathomechanismus der vaskulären Demenz	4
1.6 Ätiologische Subtypen der zerebrovaskulären Läsionen.....	5
1.7 Diagnostische Subtypen der vaskulär bedingten kognitiven Einschränkung.....	7
1.7.1 Mischdemenz	8
1.8 Diagnostik der vaskulären Demenz.....	9
1.8.1 Neuropsychologische Diagnostik	9
1.8.2 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.9 Biomarkerbasierte Diagnostik bei vaskulärer Demenz	11
1.10 Das Glykoprotein Lipocalin-2.....	12
1.10.1 Lipocalin-2 als Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen	13
1.11 Therapie der vaskulären Demenz	14
1.12 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Studienprojekt und Arbeitsprozess	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.1.2 Pseudoanonymisierung und Datenschutz	18
2.1.3 Definition der Untersuchungsgruppen innerhalb der statistischen Analyse.....	18
2.2 Dokumentation und Untersuchungskriterien.....	19
2.2.1 Abhängige und Konstante Variablen	20
2.2.2 Bilddiagnostische Parameter.....	20

2.2.3	Neuropsychologische Parameter	21
2.2.4	Laborchemische Parameter.....	22
2.3	Methodik der statistischen Analyse	23
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Deskriptive Darstellung der Daten.....	26
3.1.1	Soziodemographische Unterschiede innerhalb der Gruppenunterscheidungen.....	26
3.1.2	Klinische Merkmale innerhalb der Gruppenunterscheidungen.....	29
3.1.3	Deskriptive Charakteristika bilddiagnostischer Parameter	29
3.1.4	Deskriptive Charakteristika Neuropsychologischer Testergebnisse	29
3.1.5	Deskriptive Charakteristika liquorbasierter Demenzmarker	29
3.2	LCN2-Konzentrationen innerhalb Gruppenunterscheidungen	30
3.2.1	Deskriptive Charakteristika der LCN2-Konzentrationen.....	30
3.2.2	Regression der LCN2-Konzentrationen und konstanten Variablen.....	34
3.2.3	LCN2-Konzentrationen innerhalb der diagnostischen Gruppen.....	34
3.2.4	LCN2-Konzentrationen innerhalb der ätiologischen VCI-Gruppen	37
3.2.5	LCN2-Konzentrationen innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen.....	38
3.3	Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma.....	39
3.4	Assoziationen der LCN2-Konzentrationen mit klinischen Merkmalen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	41
3.4.1	Assoziationen mit bilddiagnostischen Merkmalen bei SID-Probanden.....	41
3.4.2	Assoziationen mit neuropsychologischen Testergebnissen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	43
3.4.3	Assoziationen mit liquorbasierten Demenzmarkern bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	46
3.5	Assoziationen der LCN2-Konzentrationen bei MD-Probanden mit klinischen Merkmalen.....	50
3.5.1	Assoziationen mit bilddiagnostischen Merkmalen bei MD-Probanden.....	50
3.5.2	Assoziationen mit neuropsychologischen Testergebnissen bei MD-Probanden.....	52
3.5.3	Assoziationen mit liquorbasierten Demenzmarkern bei MD-Probanden	55
3.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	59
4	Diskussion.....	62
4.1	Hintergrund der VD-Diagnostik	62

4.1.1	LCN2 innerhalb verschiedener diagnostischer und ätiologischer zerebrovaskulärer Subgruppen	63
4.1.2	Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Plasma und Liquor mit klinischen Merkmalen.....	64
4.2	Mögliche Störfaktoren	66
4.2.1	Datenerhebung im Rahmen der Studie.....	67
4.2.2	Diagnose und Gruppenunterteilung.....	69
4.2.3	Statistische Methodik der multivariablen Regressionsanalyse.....	69
4.3	Lipocalin-2 als Biomarker	70
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	73
5	Zusammenfassung.....	75
6	Anhang	77
7	Literaturverzeichnis	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formen der VCI.....	6
Abbildung 2: Zerebrovaskuläre Bilddiagnostik.	11
Abbildung 3: Schema der wichtigsten Arbeitsprozesse.....	17
Abbildung 4: Gruppenunterscheidungen innerhalb der Studienkohorte.	19
Abbildung 5: LCN2-Liquorkonzentrationen [pg/ml] innerhalb der diagnostischen Studienkohorten.....	33
Abbildung 6: LCN2-Plasmakonzentrationen [ng/ml] innerhalb der diagnostischen Studienkohorten.....	33
Abbildung 7: ROC-Kurven bezüglich der Vorhersage einer diagnostischen Gruppe durch LCN2-Liquor.....	37
Abbildung 8: ROC-Kurven bezüglich der Vorhersage einer diagnostischen Gruppe durch LCN2-Plasma.	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von VD, AD und MD (AD/VD)	3
Tabelle 2: Rekrutierte Probanden aus laufenden Studien	16
Tabelle 3: Konstante Variablen	20
Tabelle 4: Bilddiagnostische Parameter.....	21
Tabelle 5: Neuropsychologische Testverfahren	22
Tabelle 6: Liquorbasierte Demenzmarker	23
Tabelle 7: Altersunterschiede innerhalb der Studienkohorte.....	27
Tabelle 8: Geschlechterverteilung und Vorliegen einer KD innerhalb der Studienkohorte	28
Tabelle 9: Signifikanz der soziodemographische Gruppenunterschiede	28
Tabelle 10: Charakteristika der LCN2-Konzentrationen	31
Tabelle 11: Signifikanz der LCN2-Konzentrationen	32
Tabelle 12: Regressor: Konstante Variablen innerhalb der Studienkohorte	34
Tabelle 13: Regressor: Diagnostische Gruppen.....	35
Tabelle 14: ROC-Kurven innerhalb der diagnostischen Gruppenunterscheidung.....	36
Tabelle 15: Regressor: Ätiologische VCI-Gruppen	38
Tabelle 16: Regressor: Demenzgruppen.....	39
Tabelle 17: Korrelation der LCN2-Konzentrationen im Liquor und Plasma innerhalb der diagnostischen Subgruppen.....	40
Tabelle 18: Korrelation der LCN2-Konzentrationen im Liquor und Plasma innerhalb der ätiologischen Subgruppen.....	41
Tabelle 19: Regressor: ARWMC-Skala bei SID-Probanden.....	42
Tabelle 20: Regressor: Lakunen bei SID-Probanden.....	43
Tabelle 21: Regressor: CAMCOG <i>executiv</i> bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	44
Tabelle 22: Regressor: CAMCOG <i>memory</i> bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	45
Tabelle 23: Regressor: MMSE bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	46
Tabelle 24: Regressor: Tau-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	47
Tabelle 25: Regressor: pTau-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	48

Tabelle 26: Regressor: A β 42-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	49
Tabelle 27: Regressor: Albumin-Quotient bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen	50
Tabelle 28: Regressor: ARWMC-Skala bei MD-Probanden.....	51
Tabelle 29: Regressor: Lakunen bei MD-Probanden.....	52
Tabelle 30: Regressor: CAMCOG <i>executiv</i> bei MD-Probanden	53
Tabelle 31: Regressor: CAMCOG <i>memory</i> bei MD-Probanden	54
Tabelle 32: Regressor: MMSE bei MD-Probanden	55
Tabelle 33: Regressor: Tau-Konzentration bei MD-Probanden.....	56
Tabelle 34: Regressor: pTau-Konzentration bei MD-Probanden	57
Tabelle 35: Regressor: A β 42-Konzentration bei MD-Probanden.....	58
Tabelle 36: Regressor: Albumin-Quotient bei MD-Probanden.....	59
Tabelle 37: Regressionsergebnisse bezüglich der LCN2-Konzentrationen und Subgruppen....	60
Tabelle 38: Regressionsergebnisse bezüglich der LCN2-Konzentrationen und klinischen Merkmale.....	61

Abkürzungsverzeichnis

AB42	Amyloid-beta 42
AD	Alzheimer-Demenz
ADL	<i>activities of daily living</i> , Aktivitäten des Lebens
AIREN	Association International Pour La Recherche Et L'Enseignement En Neurosciences
ARWMC	Age-Related White Matter Changes
AUC	Area Under the Curve
B	Regressionskoeffizient
BBB	<i>blood-brain barrier</i> , Blut-Hirn-Schranke
CAMCOG	Cambridge Cognitive
CID	<i>cortical ischemic damage</i> , kortikaler ischämischer Schaden
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ELISA	Enzym-Linked Immunosorbent Assay
F ²	Effektstärke nach Cohen
IADL	<i>instrumental activities of daily living</i> , instrumentellen Aktivitäten des Lebens
IQR	<i>interquartile range</i> , Interquartilsabstand
J	Youden-Index
KD	<i>kidney disease</i> , Nierenerkrankung
Korr. R ²	Korrigiertes R ²
LCN2	Lipocalin-2
LVD	<i>large vessel disease</i> , Erkrankung der großen Gefäße
MD	Mischdemenz
MCI	<i>mild cognitive impairment</i> , milden kognitiven Einschränkung
MID	<i>multiple ischemic damage</i> , multiple ischämische Defekte
MMSE	Mini-Mental-State-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NINDS	National Institute Of Neurological Disorders And Stroke
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSD	<i>post-stroke damage</i> , Defekt nach einem Schlaganfall
pTau	phosphoryliertes Tau-Protein
QAlb	Albumin-Quotient
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SID	<i>subcortical ischemic damage</i> , subkortikaler ischämischer Defekt
Sig.	Signifikanzniveau
SVD	<i>small vessel disease</i> , Erkrankung der kleinen Gefäße
T	T-Test

UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VCI	<i>vascular cognitive impairment</i> , vaskulär bedingtes kognitives Defizit
VD	vaskuläre Demenz
VE	vaskuläre Enzephalopathie
VICCCS	<i>vascular impairment of cognition classification consensus study</i> , Konsensstudie zur Klassifizierung von vaskulären Kognitionsbeeinträchtigungen
WML	<i>white matter lesion</i> , Schäden an der weißen Substanz
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Definition des Demenzsyndroms

Das klinische Syndrom der Demenz beschreibt ein meist progressives kognitives Defizit, welches mit dem Verlust der Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit korreliert (Sheehan 2012; Chertkow et al. 2013). Es kommt zu Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen (Buffington et al. 2013). Begleitend zur kognitiven Beeinträchtigung können Veränderungen von emotionaler Kontrolle, Sozialverhalten oder Motivation auftreten (WHO et al. 2018). Die Sinne funktionieren im, für die Person üblichen Rahmen, und auch das Bewusstsein ist nicht getrübt. Zur Diagnose einer Demenz ist das Fortbestehen der Symptome von mindestens 6 Monaten Voraussetzung (WHO et al. 2018).

1.2 Ätiologie des Demenzsyndroms

Das Syndrom einer Demenz kann bei allen Krankheitsbildern auftreten, welche primär oder sekundär zu Schädigungen der Großhirnrinde führen. Beispielsweise durch Entzündungen oder Veränderungen des Hirnstoffwechsels (Hildreth und Church 2015). Dementielle Erkrankungen werden nach ihrer Ätiologie in neurodegenerative und vaskuläre Formen unterschieden (Morris 2000). Zu den Demenzformen, mit neurodegenerativ bedingten zerebralen Schäden gehören z.B. die Alzheimer-Erkrankung (AD), Lewy-Body-Demenz und die frontotemporale Demenz, auch Pick-Komplex-Demenz genannt (WHO et al. 2008) (siehe 1.4). Dagegen kommt es bei einer vaskulären Demenz (VD), als Folge verschiedener Gefäßerkrankungen, bspw. Hypertonie oder Arteriosklerose zu zerebralen Schädigungen (Jellinger 2013) (siehe 1.5). Eine wichtige Differentialdiagnose zu einem dementiellen Syndrom singulärer Ätiologie, ist die so genannte Mischdemenz (MD). Bei der MD sind die dementiellen Symptome auf mindestens zwei unterschiedliche Ursachen zurückzuführen. Meist wird eine Kombination aus einer neurovaskulären und neurodegenerativen Pathologie mit diesem Begriff bezeichnet, in den häufigsten Fällen die Kombination einer AD und VD (Zekry et al. 2002) (siehe 1.7.1). Durch mögliche Mischformen der Entitäten und unterschiedlichen Ausprägungen der Pathologien präsentiert sich das dementielle Syndrom in der Klinik mit heterogenen Krankheitsverläufen und vielfältigen Symptomen (Ryan et al. 2018). Kognitive Defizite können sich auch als Symptom einer Primärerkrankung entwickeln, welches als sekundäre Demenz bezeichnet werden kann. Beispiele für Erkrankungen, die Demenz bedingen können, sind: Chorea Huntington, Multiple Sklerose, die Lyme Borelliose oder auch eine Parkinson-Erkrankung (Emmady und Tadi 2021).

1.3 Epidemiologie des Demenzsyndroms

Global treten Formen des dementiellen Syndroms zwar mit unterschiedlicher Prävalenz, aber generell exponentiell mit dem Alter in zunehmender Inzidenz auf. Die Inzidenz des Demenzsyndroms ist bei Frauen und Männern gleich, auch wenn die Inzidenz bei über 90-jährigen Männern abnimmt (A et al. 2001). Männer haben ein erhöhtes VD-Inzidenzrisiko. Vermutet wird, dass auf Grund eines allgemein höheren kardiovaskulären Risikoprofils Männer, eher zu zerebrovaskulären Pathologien neigen als Frauen. Bei Frauen hat die VD eine stärkere Auswirkung bezüglich einer 1-Monats-Sterblichkeit (Appelros et al. 2009; Pendlebury und Rothwell 2009; Kim et al. 2018). Während im Jahr 2010 geschätzt 35.6 Millionen Menschen weltweit mit einer dementiellen Erkrankung lebten, geht man davon aus, dass sich die Zahl, der von einer Demenz Betroffenen bis 2050 verdreifacht haben, wird. Als Grund wird unter anderem die steigende durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung angenommen (Corrada et al. 2010; Prince et al. 2016; Cova et al. 2017). In Deutschland erkranken jährlich 300.000 Menschen neu an einer Form des dementiellen Syndroms. Im Jahre 2019 galten 1,7 Millionen Deutsche als an einer Demenz erkrankt. Dabei wird angenommen, dass diese Zahl falsch niedrig sei, da leichte Demenzsyndrome, bspw. ohne Einschränkungen der Alltagsaufgaben und insbesondere in frühen Stadien auf Grund einer fehlenden Sensitivität in der Diagnostik häufig nicht erkannt werden (Ziegler und Doblhammer 2009). Zuletzt wurden 12 europäische Studien zur Prävalenz der dementiellen Syndrome verglichen. Dabei variierte die Prävalenz eines generellen dementiellen Syndroms, ohne Unterscheidung der Entität, zwischen 5,9 % (Counselice Studie) und 9,4 % (Rotterdam Studie) (Ott et al. 1995; Ravaglia et al. 2002; Berr et al. 2005). Verschiedene Studien ermittelten eine unterschiedliche Verteilung der relativen Häufigkeit von Demenzformen (Die AD wird mit einem Anteil von 30 - 67 % an dementiellen Erkrankungen beschrieben (Jellinger und Attems 2007; Schneider et al. 2007). Eine VD liegt bei 11 - 46 % der Betroffenen vor (Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study 2001; Jellinger und Attems 2007). 5 - 22% der Demenzbetroffenen sollen Studien nach eine MD haben (Jellinger und Attems 2007; Brunnström et al. 2009). Das 58% aller Demenzbetroffenen in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen lebten und das Demenzformen unterschiedliche Altersgipfel bezüglich ihrer Inzidenz haben, könnten möglicherweise die unterschiedlichen Studienergebnisse hinsichtlich Verteilung und Häufigkeit der Demenzformen erklären (Flier und Scheltens 2005; Prince et al. 2016).

Tabelle 1). In einem überwiegendem Teil der Literatur gilt, VD, nach der AD, als zweithäufigste Ursache eines dementiellen Syndroms (Román 2002). Die AD wird mit einem Anteil von 30 - 67 % an dementiellen Erkrankungen beschrieben (Jellinger und Attems 2007; Schneider et al. 2007). Eine VD liegt bei 11 - 46 % der Betroffenen vor (Neuropathology

Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study 2001; Jellinger und Attems 2007). 5 – 22% der Demenzbetroffenen sollen Studien nach eine MD haben (Jellinger und Attems 2007; Brunnström et al. 2009). Das 58% aller Demenzbetroffenen in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen lebten und das Demenzformen unterschiedliche Altersgipfel bezüglich ihrer Inzidenz haben, könnten möglicherweise die unterschiedlichen Studienergebnisse hinsichtlich Verteilung und Häufigkeit der Demenzformen erklären (Flier und Scheltens 2005; Prince et al. 2016).

Tabelle 1: Relative Häufigkeit von VD, AD und MD (AD/VD)

	AD	VD	MD (AD/VD)
Neuropathology Group. MRC CFAS 2001	64 %	46 %	
Seno et al. 1999	34 %	35 %	11 %
Schneider et al. 2007	30 %	38 %	12 %
Jellinger und Attems 2007	67 %	11 %	5 %
de Pedro-Cuesta et al. 2009	59 %	20 %	
Brunnström et al. 2009	42 %	24 %	22 %
Jellinger und Attems 2010	43 %	11 %	5 %

Dargestellt sind relativen Häufigkeiten von AD, VD und MD (AD/VD). Neben den, in der Tabelle aufgeführten Demenzsyndromen gibt es weitere neurodegenerative Formen, Mischformen und sekundäre Demenzen.

1.4 Charakteristika neurodegenerativer Demenzformen

Neurodegenerative Demenzen sind pathogenetisch multifaktoriell und im Zusammenhang mit dem Alter durch genetische, endogene und umweltbedingte Faktoren verursacht. Es kommt zu irreversible Funktionsstörungen und den langsam progredienten Verlust von Neuronen und Synapsen (Skovronsky et al. 2006; Jellinger 2009).

Bei der AD kommt es, auf Grund einer Generation von Beta-Amyloid 42 (A β 42) einem neuronalen Protein über einen Zeitraum von mehreren Jahren zu Gedächtnisdefiziten (Buffington et al. 2013; Kumar et al. 2021). A β 42 aggregiert zu extrazellulären Plaques und führt zu abnormalen neuronalen Funktionen und Zellverlusten (Horwich 2002; Tran und Ha-Duong 2015). Via Positronen-Emissions-Tomographie lässt sich dieser Pathogenese in einem kortikalen Muster aus Amyloid-Plaques und Ablagerungen von hyperphosphorylierten Tau-Proteins nachweisen (Jack et al. 2018). Die Demenz

mit Lewy-Körperchen ist die zweithäufigste neurodegenerative Demenz bei älteren Patienten (Rahkonen et al. 2003). Es können Parkinsonismus Merkmale, sowie Schwankungen in Aufmerksamkeit, Wachsamkeit und wiederkehrende, meist detaillierte visuelle Halluzinationen auftreten (Donaghy et al. 2017; Tsunoda et al. 2018). Bei der Lewy-Körperchen Demenz kommt es zu einer Ablagerung von Lewy-Körperchen, welche u.a. α -Synuclein und Ubiquitin enthalten (McKeith et al. 1996; Holdorff 2002; Garcia-Esparcia et al. 2017; Rocha Cabrero und Morrison 2021). Bei der Frontotemporalen Demenz können degenerative Prozesse zu einer progressiven Aphasie, langsam fortschreitende Persönlichkeitsveränderungen und einen Verlust an sozialen Fähigkeiten führen (Rascovsky et al. 2011). Etwa 30 - 50 % der frontotemporalen Demenz Erkrankungen gelten als autosomal dominant vererbt. Es wurden Mutationen in Genen wie dem Microtubule-Associated Protein Tau oder Granulin-Gen beschrieben (Rosenmann und Meiner 2013).

1.5 Vaskuläre Demenz

Als Ursache eines dementiellen Syndroms wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts vier Varianten einer VD unter anderem von Otto Binswanger (1852 – 1929), Emmanuel Régis (1855 – 1918) und Alois Alzheimer (1864 – 1915) beschrieben. Eine Demenz nach Apoplex, eine zerebrale Arteriosklerose, eine vaskulär bedingte kortikale Atrophie und der sogenannte Morbus Binswanger (Román 2003). Der damaligen und heutigen Beschreibung der VD ist gemein, dass sie eine heterogene Gruppe von Demenzen beschreibt, die ihre Ursache in mikro- und makrovaskulär bedingten Schädigungen des Gehirns hat. Klinisch sind VD-Patienten vor allem von Defiziten im Arbeitsgedächtnis und der visumotorischen Geschwindigkeit betroffen. Auch kommt es zu Störungen exekutiver Funktion sowie Gangunsicherheit, extrapyramidal-motorische Störungen und Harninkontinenz bis hin zu Hemiparesen (Olsen und Clasen 1998; Traykov et al. 2002; Lee 2011). Die klinischen Symptome einer VD resultiert aus der Lokalisation des durch Hypoperfusion geschädigten Hirnareals (Cumming et al. 2013; Al-Qazzaz et al. 2014). Assoziiert mit frontalen tiefen Läsionen in der weißen Substanz (*white matter lesions* (WML)) entwickeln bis zu 20% der von einer zerebrovaskulär bedingten kognitiven Beeinträchtigung Betroffenen eine Depression (Udaka et al. 2002; Lee 2011).

1.5.1 Pathomechanismus der vaskulären Demenz

Bei der VD kommt es als Folge verschiedener Gefäßerkrankungen und daraus resultierenden Infarktgeschehen und subkortikaler ischämischer Schädigungen zu zerebralen Schädigungen (Lopez et al. 2005; Jellinger 2013). Hauptursächlich für den neuronalen Zelluntergang ist ein zerebrovaskuläre Hypoperfusionen (Dubois et al. 2014; Skrobot et al. 2018). Risikofaktoren einer zerebralen Durchblutungsstörung sind eine Hypertonie, ein Nikotinabusus, ein Diabetes oder erhöhte Blutfettwerte (Gorelick et al. 2011; Wardlaw et al. 2013).

Die großflächige Blutversorgung des Gehirns erfolgt von „Außen-nach-Innen“ (Iadecola 2013). Von den großen zerebralen Arterien, die auf der Oberfläche des Gehirns verlaufen,

steigen kleine, lange Arterien ins Gehirngewebe ab, die sogenannten *Aeriae centrales anterolaterales* (Lanfermann et al. 2015). Bedingt durch den anatomischen Verlauf der Gefäßversorgung, mit wenigen Kollateralen und dem abnehmenden Perfusionsdruck, kommt es charakteristisch zu Läsionen im tieferen Hirngewebe (Nishimura et al. 2010; Nguyen et al. 2011; Iadecola 2013; Shih et al. 2013). Der Hirnstamm und Anteile der Basalganglien, welche von direkten Arteriolen des Willisii-Kreises versorgt werden, gelten als besonders vulnerabel gegenüber mechanischer Belastungen wie bei einer Hypertonie oder Gefäßversteifung (Scuteri et al. 2011; Sörös et al. 2013).

Durch arteriosklerotische Plaques in kleinen Gehirngefäßen kommt es zur Ablagerung einer hyalinen Substanz in der Gefäßwand (Lipohyalinose), fibrotischen Veränderungen der Gefäßwand, welche durch eine Arteriosklerose zu einer Versteifung und einem Verlust der Integrität von Gefäßwänden (fibrinoide Nekrosen) führen (Thal et al. 2012). Durch die daraus resultierende Zellschädigung, kommt es zu einem Endothelschaden mit einer Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke (*blood-brain barrier* (BBB)) (Zlokovic 2008). Durch die Entzündung gestörte Endothelzellen sind mit einem Toxin assoziiert, welches die oligodendrogliale Differenzierung blockiert und somit die Myelinisierung beeinträchtigt (Joutel und Chabriat 2017). Zusätzlich werden Mikroglia aktiviert und schütten in großen Mengen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) aus, welche wiederum zu neuronalen Dysfunktionen führen (Faraco et al.).

Je nach Größe der geschädigten Gefäße wird die oben beschriebenen Pathogenese unter dem Begriff der Erkrankung der großen Gefäße (*large vessel disease* (LVD)) oder Erkrankung der kleinen Gefäße (*small vessel disease* (SVD)) zusammengefasst (Khan et al. 2007). Während eine LVD stark mit dem männlichem Geschlecht, Rauchen und einer Hypercholesterinämie assoziiert ist, liegt bei einer SVD oftmals eine jahrelange chronische Hypertonie zu Grunde (Khan et al. 2007). Die SVD beschreibt eine subkortikale und kortikale Pathogenese, bei der es zu Läsionen und einem Volumenverlust der weißen und grauen Substanz, lakunäre Infarkte und Mikroinfarkte (Infarzierung < 3mm) kommt, welche mit zunehmendem Alter akkumulieren können (Schneider et al. 2003; Kapasi et al. 2017; Skrobot et al. 2018; ter Telgte et al. 2018). Die SVD gilt als Vorstufe eines dementiellen Syndroms und spielt eine Hauptrolle in der Entstehung einer vaskulär bedingten kognitiven Störung, sie ist Ursache für die Hälfte der VD Fälle (Binswanger 1894; Tomimoto 2011; James et al. 2012). Das Bild einer SVD kann aber auch ohne Gedächtniseinschränkungen vorliegen (Lawrence et al. 2013). Das klinische Bild einer LVD ist eine post-stroke Demenz (Russo und Allegri 2015). Auf die LVD Ätiologie multipler Infarkte und einzelner Infarkt wird im folgenden Kapitel eingegangen.

1.6 Ätiologische Subtypen der zerebrovaskulären Läsionen

Im klinischen Alltag werden verschiedene Subtypen des vaskulär bedingten kognitiven Defizits (*vascular cognitive impairment* (VCI)) unterscheiden. Da verschiedene Subtypen in einander übergehen und/oder co-existieren können wurden im Rahmen der Konsensstudie zur Klassifizierung von vaskulären Kognitionsbeeinträchtigungen (*vascular impairment of cognition classification consensus study* (VICCCS))-Kriterien entwickelt (Skrobot et al. 2017). Ein weitgefassetes Kriterienkonzept, das kognitive Verluste prädiktiv und standardisiert erkennen soll (Hachinski 1994; Wiederkehr et al. 2008). Gemäß den VICCCS-Kriterien können vaskuläre kognitive Beeinträchtigung in diagnostische (siehe 1.7) und ätiologische Subtypen unterschieden werden (Abbildung 1).

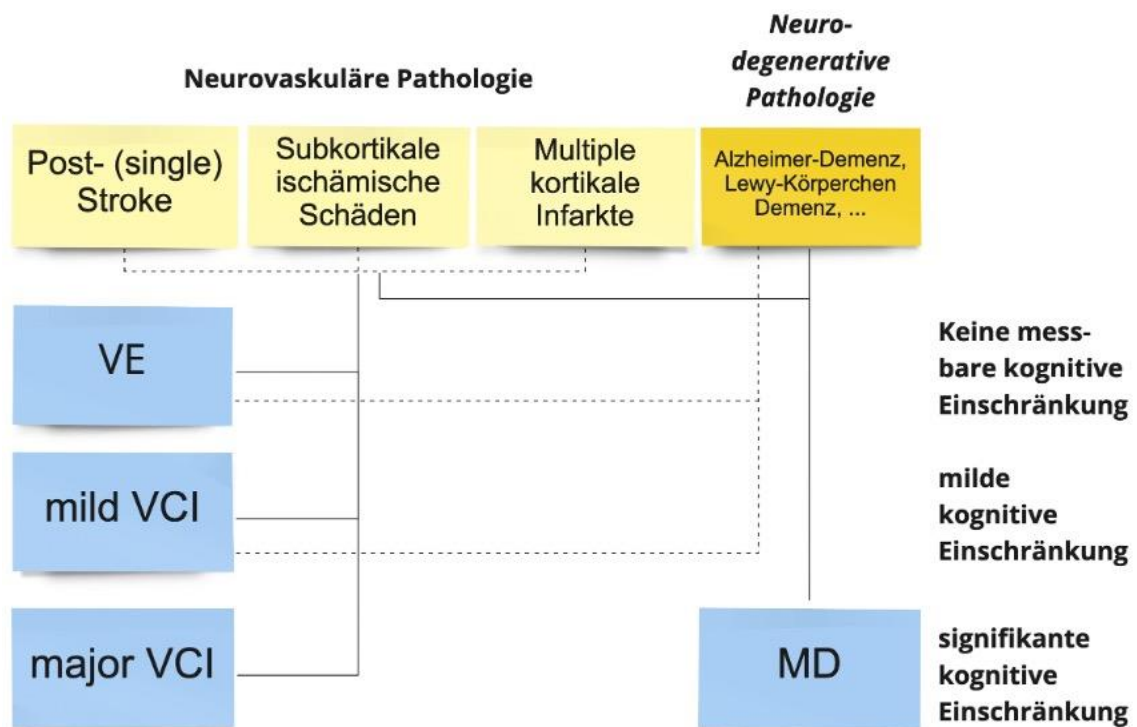


Abbildung 1: Formen der VCI. Abgebildet sind die neurovaskulären und neurodegenerativen Ätiologien (Gelb hinterlegt), welche in verschiedene klinisch diagnostische Subtypen (Blau hinterlegt) korrelieren. Mischformen unter den zerebrovaskulären, sowie mit neurodegenerativen Ätiologien sind möglich. Eine durchgezogene Gerade bedeutet ein obligates Charakteristikum. Eine gestrichelte Gerade eine möglich zusätzliche ätiologische Assoziation. VE = vaskuläre Enzephalopathie, *mild/ major* VCI = *vascular cognitive impairment*, MD = Mischdemenz.

Neuropathologische Ätiologien werden in subkortikale ischämische Defekte (*subcortical ischemic damage* (SID)), multiplen ischämischen Defekte (*multiple ischemic damage* (MID)) und Defekten nach einem Schlaganfall (*post-stroke damage* (PSD)) unterschieden. Dabei korreliert der ätiologische Subtyp nicht mit der klinischen Erscheinungsform bzw. dem diagnostischen Subtyp. Es gilt, dass das Volumen und die Lokalisation des Infarktareals ausschlaggebend für die Ausprägung und Form des kognitiven Defizites sind (Cumming et al. 2013; Al-Qazzaz

et al. 2014). Jede zerebrovaskuläre Ätiologie kann dabei ursächlich für jede diagnostische VCI-Subgruppe sein (Skrobot et al. 2018) (siehe 1.5.1).

MIDs stehen in Korrelation mit einer Zunahme von durch Infarkte geschädigtem Gewebe im Gehirn und in zeitlichem Zusammenhang mit einer Progredienz der Demenz (Lee 2011). Die Inzidenz multipler Infarkte ist bei Männern im Vergleich zu Frauen erhöht und steigt mit dem Lebensalter. Multiple Ischämien sind assoziiert mit einem chronischem Hypertonus und sind mit etwa 12 - 20% der häufigste Grund für ein dementielles Syndrom (Kase 1991; Jellinger 2013). Die Multiinfarktdemenz beschreibt mehrere kortikale Infarkte und ihren wahrscheinlichen Beitrag zu einem vorliegenden kognitiven Defizit (Skrobot et al. 2018). Doch kann es auch durch einen einzelnen Schlaganfall zur Schädigung und Defekten eines sensiblen Hirnareals kommen (PSD). Klinisch wird, bei anhaltenden Alltagseinschränkungen und neurologischen Ausfällen nach einem Infarkt ereignis von einer *Post-stroke*-Demenz gesprochen. Bis zu 32% erleiden nach einem Infarktgeschehen eine *Post-stroke*-Demenz. Diese ist gekennzeichnet durch einen abrupten Beginn. Zum Ausschluss eines akuten temporären Defizits, sollte die Diagnose der *Post-stroke*-Demenz erst 6 Monate nach dem Infarkt-Ereignis gestellt werden (Hénon et al. 2006; Pasi et al. 2012; Mijajlović et al. 2017). Ein SID beschreibt das Vorliegen von zerebrovaskulären Läsionen im Sinne der oben genannten SVD-Pathogenese, welche abhängig vom betroffenen Hirnareal ein asymptomatisches bis hin zu klinisch dementielles Krankheitsbild hervorrufen (Binswanger 1894; Babikian und Ropper 1987; Rosenberg 2018). Liegen innerhalb einer Familie gehäuft im frühen Lebensalter subkortikalen Demenzfälle vor, kann eine genetische Gerinnungsstörung oder familiäre Gefäßerkrankung bspw. ein Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts And Leukoencephalopathy- (CADASIL-) Syndrom als Ursache in Betracht gezogen werden (Peters et al. 2005). Nach Hirnlokalisationen zu unterscheiden sind die SIDs von den MID und PSD, die in der Regel durch kortikale Schäden (*cortical ischemic damage* (CID)) verursacht werden. Es kann zu Mischtypen der ursächlichen Pathophysiologien kommen. Beispielsweise kann es bei einer bereits vorliegenden Multiinfarktdemenz zu einem erneuten Schlaganfall mit Folge einer *Post-stroke*-Demenz kommen (Staekenborg et al. 2008; Skrobot et al. 2018).

1.7 Diagnostische Subtypen der vaskulär bedingten kognitiven Einschränkung

Entsprechend der klinischen Ausprägung des kognitiven Defizits werden diagnostisch Formen einer vaskulären Enzephalopathie (VE) von milden (*mild*) und schweren (*major*) Ausprägungen des VCI und einer MD unterschieden (Skrobot et al. 2018). Häufig bauen im klinischen Verlauf die diagnostischen VCI-Gruppen durch sich kumulierende neuronale Schädigungsmuster aufeinander auf, jedoch können auch einzelne strategische Läsionen im Gehirngewebe zu schlagartig schlechteren kognitiven Defiziten führen (Auchus et al. 2002). Um den Schweregrad des kognitiven Defizits standardisiert beurteilen können, erfolgt neben

neuropsychologischen Testverfahren auch eine Bewertungen der Alltagskompetenz (siehe 1.8.1) (Skrobot et al. 2018). Einschränkungen in der Selbstversorgung und Bewältigung des alltäglichen Lebens korrelieren den VICCCS-Kriterien nach mit der Ausprägung des VCI (Skrobot et al. 2018).

Die VE wird als obligat für die Entwicklung eines dementiellen Syndroms und fortschreitende exekutiver und körperlicher Einschränkungen diskutiert (Pantoni 2010; Wardlaw et al. 2013). Als zunehmend gehäuft diagnostizierte Erkrankung des höheren Lebensalters, beschreibt die VE mittels kranialer Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) dargestellte zerebrovaskuläre Schädigungen im Sinne einer SVD, die jedoch zu keiner messbaren kognitive Einschränkungen für den Betroffenen führen (Baezner und Daffertshofer 2003). Bei dem VCI werden ein *mild* und *major VCI* unterschieden. Dabei sind *major VCI* und *VD* synonym zu verwenden (Wardlaw et al. 2013; Skrobot et al. 2017). Gegenüber der *major VCI*-Form beschreibt die *mild VCI*-Form eine Beeinträchtigung in mindestens einer kognitiven Domäne, jedoch nur leichte oder keine Beeinträchtigung der Alltagsanforderungen (Skrobot et al. 2018). Zu evaluieren gilt es generell, dass mögliche Beeinträchtigungen des Alltags unabhängig von motorischen oder sensorischen Folgen vorangegangener Gefäßereignissen sind (Skrobot et al. 2018). Die Annahme, dass das *mild VCI* als Vorstufe oder Übergangsphase zu einer *VD* gilt, wird diskutiert. Nur 5 - 10 % der von einer *mild VCI* Betroffenen entwickeln ein dementielles Syndrom mit signifikanten Einschränkungen der Alltagsanforderungen innerhalb eines Jahres (Hachinski Vladimir et al. 2006). Dies wird als Konversionsrate bezeichnet. Viele *mild VCI*-Betroffene haben auch nach über 10 Jahren noch keine Demenz entwickelt (Hachinski Vladimir et al. 2006; Mitchell und Shiri-Feshki 2009). Die Leitlinien der VICCCS definieren die *major VCI*, Synonym *VD* als ein klinisch signifikantes Defizit von ausreichendem Schweregrad in mindestens einer kognitiven Domäne und schwere Störung der Alltagskompetenz (Skrobot et al. 2018). Kommen zu den neurovaskulären Läsionen neurodegenerative Prozesse hinzu, liegt eine *MD* vor (Skrobot et al. 2018) (siehe 1.7.1).

1.7.1 Mischdemenz

Die *MD* beschreibt ein klinisches Bild, bei dem eine dementielle Entwicklung auf eine Mischung neurovaskulärer und neurodegenerativer Prozesse zurückzuführen ist (Zekry und Gold 2010) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). In den meisten Fällen beschreibt der Begriff der *MD* eine Kombination von *AD* und *VD*, für deren Diagnose nach den IWG- (*international working group*-) 2-Kriterien folgende Merkmale gegeben sein müssen (Dubois et al. 2014). Hinweise für *AD* typische Marker wie eine Erniedrigung von Aβ42 und erhöhtes Tau-Protein, bzw. phosphoryliertes Tau-Protein (pTau) im Liquor, aber auch ein positiver Amyloid-Nachweis via Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei einer gleichzeitig vorliegenden vaskulären Komponente. Anamnestisch kann ein Schlaganfall oder fokale neurologische Zeichen infolge einer Ischämie vorliegen (Tullberg et al. 2004; Sachdev

et al. 2014). Andernfalls sollte ein MRT-basierter Nachweis von vaskulären Läsionen, einer zerebralen Mikroangiopathie oder einer zerebralen Blutung erbracht werden (Duncombe et al. 2017). Vor dem Hintergrund einer klinisch geringen diagnostischen Sensitivität bezüglich einer vaskulären Beteiligung des gemischten dementiellen Syndroms wird diskutiert, dass nur ein Bruchteil der Mischdemenzen als diese identifiziert werden und eine vaskuläre Beteiligung an einer AD oftmals unerkannt bleibt (Jellinger und Attems 2007). Therapeutisch gilt es modifizierbare vaskuläre Risikofaktoren zu kontrollieren, um den kognitiven Zerfall bei MD-Patienten zu verlangsamen (Deschaintre et al. 2009).

1.8 Diagnostik der vaskulären Demenz

Da die VD eine heterogene Gruppe an zerebrovaskulären Pathologien umfasst, variiert sowohl ihre Klinik als auch ihre morphologische Darstellung der Krankheit, je nachdem welche Hirnregion betroffen ist (Cumming et al. 2013). In den letzten 30 Jahren wurde versucht, sensitive und einfach anzuwendende diagnostische Kriterien der VD zu entwickeln (Wetterling et al. 1996; Wiederkehr et al. 2008). Die heute noch gültigen und am häufigsten verwendeten Kriterien stammen von den internationalen Arbeitsgruppen des National Institute Of Neurological Disorders And Stroke und des Association International Pour La Recherche Et L'Enseignement En Neurosciences und finden unter dem Akronym „NINDS-AIREN-Kriterien“ klinische Anwendung (Román et al. 1993; Hachinski Vladimir et al. 2006). Die NINDS-AIREN-Kriterien besagen, dass zur Diagnose einer vaskulären Demenz 3 Kriterien erfüllt, sein müssen. Zum einen muss ein dementielles Syndrom vorliegen, welches sich durch kognitive Verschlechterung und Alltagseinschränkungen klinisch präsentiert. Zudem muss das Bestehen einer zentralen Gefäßerkrankung im CT oder MRT nachgewiesen werden. Durch bspw. einer charakteristischen zeitlichen Abfolge der Symptome, muss eine Verknüpfung zwischen der klinischen Symptomatik und dem zerebrovaskulären Befund der Bildgebung hergestellt werden können (Román et al. 1993). Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer vaskulären Demenz beurteilen zu können werden, nach der körperlichen Untersuchung, Eigen- und Fremdanamnese des Patienten, vor allem neuropsychologische und bildgebende Diagnostikmethoden genutzt (Román et al. 1993). Aber auch laborchemische Parameter spielen, besonders bei der Abgrenzung möglicher Differentialdiagnosen eine entscheidende Rolle. Die NINDS-AIREN-Kriterien zeigen eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 83% (Gold et al. 1997).

1.8.1 Neuropsychologische Diagnostik

Neuropsychologische Untersuchungen sind leistungsorientierte Methoden zur Beurteilung kognitiver Funktionen. Diese Untersuchungsmethoden werden in der Praxis verwendet, um die kognitiven Folgen von Hirnschäden, Hirnerkrankungen und schweren psychischen Erkrankungen zu untersuchen (Harvey 2012). Es handelt sich bei diesen neuropsychologischen Untersuchungen um Kurzteste bzw. Testbatterien, die verschiedene kognitive

Leistungsbereiche umfassen. Getestet werden dabei unter anderem das Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, logisches Denken, Urteilsvermögen, Problemlösung und räumliche bzw. sprachliche Funktionen (Harvey 2012). Neben neuropsychologischen Testverfahren spielen insbesondere geriatrische Bewertungskriterien, wie die Aktivitäten des Lebens (*activities of daily living* (ADL)) und die instrumentellen Aktivitäten des Lebens (*instrumental activities of daily living* (IADL)), bezüglich der VICCCS-Kriterien diagnostisch eine entscheidende Rolle (Skrobot et al. 2018). Die ADLs beinhalten ein Punktesystem mit Kategorien der Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Kontinenz, Toilettengänge, Nutzen von Transportmitteln und Ankleiden (Katz 1983; Bienkiewicz et al. 2014). Vorgegebene Punkte für die Kategorien werden vergeben, je selbständiger und angepasster das Handeln des Untersuchten an die Aktivitätsanforderungen sind (Mahoney und Barthel 1965). Geprüfte Kategorien der IADLs gelten als komplexer und beinhalten organisatorische Fähigkeiten (Cahn-Weiner et al. 2002; Edemekong et al. 2021). In dieser Arbeit berücksichtigte neuropsychologischen Testverfahren werden nachfolgend aufgeführt (siehe 2.2.3).

1.8.2 Bildgebende Diagnostik

Der Ausschluss einer VD erfolgt durch einen fehlenden bildgebenden Nachweis einer zerebrovaskulären Schädigung (Pohjasvaara et al. 2000). Eine Übersicht an SVD verursachten Läsionen wurde im Standards For Reporting Vascular Changes On Neuroimaging (STRIVE) zusammengestellt (van Straaten Elisabeth C.LIQUOR. et al. 2003, Wardlaw et al. 2013). Charakteristisch stellen sich Lakunen, erweiterte perivaskuläre Räume, WMLs, sowie Mikroblutungen oder bilateralen Thalamus und Basalganglien Läsionen dar (Lee 2011). WMLs, welche durch eine neuronale Demyelinisierung entstehen, korrelieren mit der Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung. Neue Läsionen führen zu einer steilen Zunahme insbesondere motorischer und exekutiver Defizite (Pantoni 2002; Jokinen et al. 2011; Maillard et al. 2012; Iadecola 2017). WMLs lassen sich als Hyperintensitäten in einer T2- oder Fluid Attenuated Inversion Recovery- (FLAIR-) Wichtungen darstellen und Mikroblutungen zeigen sich als Hypointensitäten in einer T2 oder Susceptibility-Weighted Imaging- (SWI-) Wichtung (Kantarci et al. 2002; Larsen et al. 2007; Lawrence et al. 2013; Sharma et al. 2021). Arteriosklerotisch veränderte Gefäße sind bilddiagnostisch charakteristisch von erweiterten perivaskulären Räumen umgeben (Brown und Thore 2011). Durch den Verschluss von einzelnen infiltrierenden Gefäßen, kommt es typischerweise zu Infarzierungen, in Form eines lakunären Infarktes. Nach Abheilung bildet sich eine kleine zystische Narbe im Gewebe, die sogenannte Lakune (Shih et al. 2013). Bei einer, durch Schädigungen der LVD verursachten VD, kommt es dagegen zu Territorial- oder Grenzzonen-Infarkten (van Straaten Elisabeth C.W. et al. 2003).

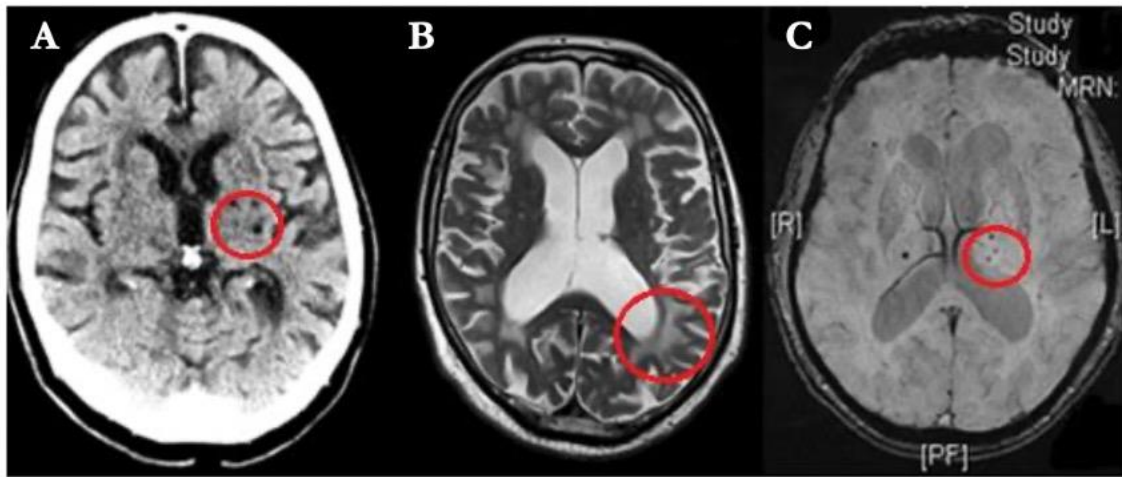


Abbildung 2: Zerebrovaskuläre Bilddiagnostik. Abgebildet sind kraniale Ct- und MRT-Aufnahmen von Studienprobanden des Demenzforschungszentrums der Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen (Hermann P 2019). A: Im CT zeigen sich Lakunen und WML. B: Im MRT mit einer T2-Wichtung zeigen sich WMs. C: Im MRT in einer Susceptibility-Weighted Imaging-Wichtung zeigen sich Mikroblutungen.

1.9 Biomarkerbasierte Diagnostik bei vaskulärer Demenz

Mit dem Ziel die neuropsychologischen und bilddiagnostischen Diagnoseinstrumenten der VD um ein objektives und sensitives Diagnosewerkzeug zu ergänzen, wurden in vorangegangenen Studien verschiedene laborchemische Biomarker evaluiert (Jagtap et al. 2015). Die untersuchten Biomarker lassen sich nach ihrer Biomaterialherkunft vorrangig in Plasma- oder Liquormarker unterscheiden.

Liquorbasierte Marker gelten in der Diagnostik zerebraler Pathogenesen als besonders sensitiv und spezifisch, auf Grund des anatomischen Aufbaus und der Drainagefunktion des zerebralen Ventrikelsystems (Humpel 2011). Die Untersuchung von liquorbasierten Biomarkern in der VD-Diagnostik dient insbesondere der Ermittlung zerebrovaskulärer Pathogenesen, dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, bspw. einer AD und der Ermittlung verschiedener vaskulärer Risikofaktoren, wie einem Diabetes Mellitus oder einer Hypercholesterinämie (DGN 2016). Ermittelt werden im Liquor u.a. der Albumin-Quotient (QAlb) ($\text{Liquor-Albumin/Serum-Albumin} \cdot 103$) und der Gesamteiweißgehalt, da diese Werte, auch wenn sie nicht für eine VD spezifisch sind die funktionale Integrität der BBB anzeigen und damit indirekt Rückschlüsse auf mikrovaskuläre Schädigungsprozesse zulassen (siehe 1.5.1) (Wardlaw et al. 2003; Hermann et al. 2014). Weitere Marker wie Sulfatide, als Demyelinisationsmarker (Fredman et al. 1992; Tullberg et al. 2000), Neurofilamente, als Marker für axonale Degeneration (Wallin und Sjögren 2001) oder Matrix-Metalloproteasen, als potentielles Zeichen für inflammatorische zerebrovaskuläre Prozesse (Galvin 2011) wurden als liquorbasierte Biomarker bei VD diskutiert. Eine erniedrigte Liquorkonzentration an A β 42 und eine erhöhte Liquorkonzentration von Tau und pTau spricht für das Vorliegen einer AD (Formichi et al. 2006). Auch wenn nicht spezifisch, konnte ermittelt werden, dass bei der VD

im Liquor, verglichen zu einer AD ein verminderter Folat-Quotient vorliegt (Hagnelius et al. 2008) und in frühen Stadien der VD eine Erhöhung des Fettbindungsproteins vom Herztypen zu beobachten ist (Olsson et al. 2013). In laborchemischen Untersuchungen des Blutes bei VD-Betroffenen zeigen sich oftmals erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRPs), welches ein wenig spezifischer Entzündungsmarker des Körpers ist und erhöhte Konzentrationen von Homocystein, welches im Zusammenhang mit einer kortikalen und hippocampalen Atrophie diskutiert wird (den Heijer et al. 2003). Durch Blutuntersuchungen können weitere wichtige Differentialdiagnosen einer psychomotorische Verlangsamung wie ein Delir, eine metabolische Azidose oder eine Hypothyreose von dem Vorliegen einer VD unterschieden werden, indem bspw. der Elektrolythaushalt oder der Säure-Base-Haushalt des Körpers evaluiert wird (Johnson et al. 1994). Auch können hämatologische und vaskuläre Risikofaktoren einer VD durch Blutanalysen erkannt werden. Dazu gehören bspw. eine Lipoproteinämie (Tsimikas und Hall 2012), erhöhte D-Dimer- und Thrombinwerte (Jagtap et al. 2015) oder eine Konzentrationserniedrigung des RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS (RAGE), welche mit einer Hypertension, einem metabolischen Syndrom und einer Koronarkrankheit assoziiert ist (Hamaguchi und Yamada 2008). Generell kann jeder Biomarker, der mögliche Ätiologien eines kognitiven Defizits, wie bspw. eine Hypothyreose oder das Vorliegen einer AD eruiert als differentialdiagnostischer Biomarker bei einer VD genutzt werden. Jedoch liegt bis dato kein spezifischer VD-Biomarker vor. Denn zeigten die Marker, welche als potentielle Biomarker diskutiert wurden signifikante Überlappungen der Konzentrationslevel in VD- und AD-Probanden, weshalb sie keine klinische Etablierung erfuhren (Formichi et al. 2006; Simonsen et al. 2012). Zwar können diese Marker eine Differenzierung zwischen neurodegenerativen und neurovaskulären Demenzen erleichtern, jedoch können sie nicht das Vorliegen einer VD abschließend beweisen. In einer klinischen Studie aus dem Jahr 2020 wird das Glykoprotein Lipocalin-2 (LCN2) als potenzieller Biomarker für die VCI vorgestellt. In dieser Studie und einer darauf folgenden Arbeit (Hermann et al. 2022) konnte eine außergewöhnliche Trennschärfe durch LCN2 im Liquor und Plasma zwischen einer AD und VD ausgemacht.

1.10 Das Glykoprotein Lipocalin-2

Lipocalin-2 (LCN2), auch Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin genannt, ist ein Glykoprotein und wird unter physiologischen und entzündlichen Bedingungen sezerniert (Kjeldsen et al. 1994). LCN2 hat eine Eisen transportierende Funktion und ist an mehreren Prozessen, wie Apoptose, der angeborenen Immunität und Nierenpathologien beteiligt (Yang et al. 2002; Bao et al. 2010; Shields-Cutler et al. 2016). Es bindet Eisen durch 2,3-Dihydroxybenzoesäure, einem Siderophor, welche strukturelle Ähnlichkeit mit bakteriellem Enterobactin aufweist. LCN2 bindet als eisengebundene (Holo-24p3) oder eisenfreie (Apo-24p3R) Form an den SLC22A17-Rezeptor.

Durch den organübergreifenden Nachweis, wird LCN2 für verschiedenste Pathologien als potenzieller Biomarker diskutiert. Klinisch etabliert hat sich LCN2 noch in keinem Krankheitsbild. Doch wird LCN2 als potenzieller neuer Biomarker für Nierenschädigungen behandelt. Bei akuten Nierenverletzungen konnte ein Anstieg der LCN2-Konzentrationen im Urin und Plasma nachgewiesen werden (Albert et al. 2020). Dagegen konnten sowohl vorteilhafte als auch schädliche Funktionen von LCN2 bei neurodegenerativen Erkrankungen, metabolischem Syndrom, Nierenerkrankungen, Hauterkrankungen und Krebs dokumentiert werden (Xiao et al. 2017). Während entzündlicher und infektiöser Prozesse führt eine LCN2-Expression zur Rekrutierung von Entzündungszellen wie Neutrophilen und begünstigt die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen (Shashidharamurthy et al. 2013; Xiao et al. 2017).

1.10.1 Lipocalin-2 als Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen

LCN2 ist im Zentralnervensystem (ZNS) an der Eisenhomöostase des Gehirns beteiligt und wird als Reaktion auf Verletzungen und Entzündungen exprimiert (Xiao et al. 2017). Im ZNS kann LCN2 je nach Pathogenese von unterschiedlichen Zelltypen exprimiert werden. Während im Rahmen einer AD vorwiegend Mikroglia und Astrozyten LCN2 vermitteln, sind es in einem MID-Gehirn vor allem Makrophagen, die in subakuten Infarktarealen und reaktive Astrozyten, die in chronischen Infarktarealen LCN2 sezernieren (Llorens et al. 2020a). Zerebrales LCN2 wird als „Freund oder Feind“ diskutiert (Ferreira et al. 2015). Da vermutet wird, dass LCN2 im Gehirn zusätzliche neuronale Schäden und somit einen kognitiven Rückgang bei VCI vermitteln (Wang et al. 2015; Kim et al. 2017; Ranjbar Taklimie et al. 2019). Der Rezeptor (24p3R) für LCN2 konnte im ZNS, auf Neuronen, Astrozyten und Endothelzellen nachgewiesen werden (Llorens et al. 2020a). Ein zentrales LCN2-Defizit führt, unter anderem zu einem geringeren Infarktvolumen, weniger BBB-Permeabilität und einer geringeren Expression proinflammatorischer Mediatoren (Kim et al. 2017; Jin et al. 2014). LCN2 zählt durch seine pathophysiologischen Eigenschaften, bezogen auf Ischämien und Entzündungsprozessen in verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen als nennenswerter potenzieller Biomarker, so wird es auch in Zusammenhang mit einer AD diskutiert. Es konnte eine erhöhte LCN2-Konzentration im Plasma bei Patienten mit einer milden kognitiven Einschränkung (*mild cognitive impairment* (MCI)) ermittelt werden, welche als Vorstufe einer AD gilt (Choi et al. 2011; Song und Kim 2018). Auch bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose konnte eine Erhöhung der LCN2-Plasma-Konzentration nachgewiesen werden (Bawa et al. 2020).

Im Zusammenhang mit einer VD kommt es zu einer Erhöhung von LCN2 im Liquor und Plasma bei VD-Patienten, im Vergleich zu Unbeeinträchtigten oder Patienten mit einer AD (Kim et al. 2017; Llorens et al. 2020a; Hermann et al. 2022). Bekannt ist, dass bei VD-Betroffenen eine negative Korrelation zwischen der LCN2-Konzentration im Liquor und dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung, gemessen mittels Mini-Mental-State-Test (MMSE)

vorliegt. Dies spricht für einen Konzentrationsanstieg mit Zunahme des kognitiven Defizits. Verschiedene ätiologischen Subtypen der zerebrovaskulären Läsionen, wie eine MID und eine SID unterscheiden sich nicht in ihrer LCN2-Liquorkonzentration (Llorens et al. 2020a). Eine positive Korrelation liegt bei VCI-Betroffenen zwischen der Anzahl bildiagnostischen Läsionen, sowie der Tau-Konzentration und der LCN2-Konzentration im Liquor vor (Llorens et al. 2020a). Bei VD Probanden korreliert die LCN2-Liquorkonzentration mit dem QAlb. Probanden mit einer VE zeigte keine Assoziationen mit LCN2 im Liquor (Llorens et al. 2020a).

1.11 Therapie der vaskulären Demenz

Da das Auftreten der dementiellen Entwicklung bei einer VD mit der Ausprägung des vaskulären Schädigungsmustern korreliert und bei einer sich manifestierten VD kein kurativer Therapieansatz besteht, gilt es, gefäßschädigende Risikofaktoren zu reduzieren und Grunderkrankungen zu behandeln (McVeigh und Passmore 2006). Zerebrovaskuläre Risikofaktoren, die die Entstehung eines VCI bedingen sind ein Hypertonus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder Diabetes (Ying et al. 2016). Zudem konnte ermittelt werden, dass etwa 19 % der Menschen mit einem niedrigen Bildungsniveau im höheren Lebensalter kognitive Defizite entwickeln (Tariq und Barber 2018). Auch wenn der Zusammenhang, zwischen Bildung und einer vermehrten Demenzprävalenz noch nicht zufriedenstellend geklärt werden konnten, wird unter anderem diskutiert, ob durch Bildung eine „kognitive Reserve“ entsteht oder ob die Variable „Bildung“ stellvertretend für eine dritte unbekannte Variable (z.B. weniger Nikotinabusus) stehen könnte (Sharp und Gatz 2011). Prädiktiv sollten Diabetes, Fettleibigkeit und Hypertonus im mittleren Leben als Risikoerkrankung behandelt werden (Tariq und Barber 2018). Eine Duplexsonographie der hirnersorgenden Gefäße und eine kardiologische Abklärung kann mögliche weitere modifizierbare Risikofaktoren identifizieren (DGN 2016). Im Gegensatz zur AD sind Studien zur medikamentösen Therapie bei VD nur in unzureichender Zahl vorhanden (Kavirajan und Schneider 2007). In einer Metaanalyse zeigte eine Gabe über 6 Monate von Acetylcholinesterase-Hemmern und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten einen signifikanten Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei VD-Betroffenen. Es konnte eine Verbesserung der exekutiven Funktion bei Patienten mit subkortikaler VD nachgewiesen werden (Kavirajan und Schneider 2007). Nach Leitlinien ist die Behandlung mit diesen Medikamenten bei einer VD als Off-Label-Gebrauch gewertet (DGN 2016).

1.12 Fragestellung

Durch das Fehlen eines spezifischen Biomarkers ist die Diagnostik der VD nicht zufriedenstellend (Pohjasvaara et al. 2000; Perneczky et al. 2016). Neben verschiedenen primär bedingten dementiellen Erkrankungen, wie einer AD, einer Lewy-Körperchen Demenz oder einer Frontotemporalen Demenz, gelten als wichtige Differentialdiagnose der VD jegliche

weitere Ursache einer kognitiven Verlangsamung. Vor dem Hintergrund der Arbeit: „*Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia*“ (Llorens et al. 2020a), in der LCN2 als potenzieller vielversprechender Biomarker in der VD-Diagnostik benannt wird, soll die Diskussion um das Glykoprotein in Liquor und Plasma als Biomarker in der Diagnostik und Differentialdiagnostik verschiedener Formen vaskulärer Enzephalopathie differenziert beleuchtet werden. In dieser Arbeit soll die Fragestellung, ob eine LCN2-Konzentration in Serum und/oder Plasma als Biomarker zur Diagnostik einer ätiologischen oder diagnostischen Demenzsubgruppe mit neurovaskulärer Schädigung genutzt werden kann geklärt werden. Um eine Korrelation zwischen der LCN2-Konzentration und den verschiedenen Subgruppen nachzuweisen, sollen multivariable Regressionsanalysen durchgeführt werden. Auch gilt es die Vorhersagekraft für das Vorhandensein einer Subgruppe durch eine LCN2-Konzentration zu evaluieren. Es werden zudem mögliche Wechselbeziehungen zwischen der LCN2-Konzentration im Plasma und Liquor analysiert. Weiterführend wird die Konzentration von LCN2 in Liquor und Plasma auf Zusammenhänge mit klinischen Merkmalen geprüft. Es wird ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen einer spezifischen Form der kognitiven Beeinträchtigung, bilddiagnostischen Läsionen, labordiagnostischen oder neuropsychologischen Befunden und der ermittelten LCN2-Konzentration vorliegt.

2 Material und Methoden

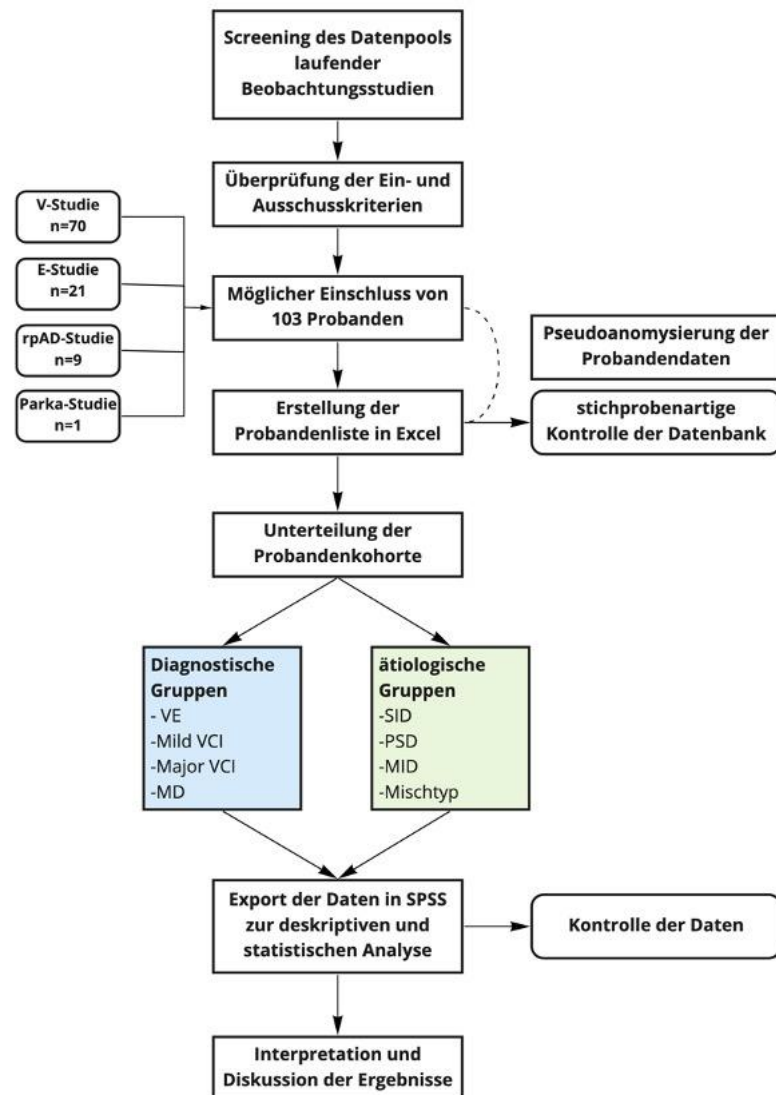
2.1 Studienprojekt und Arbeitsprozess

Es handelt sich bei dem Studienprojekt um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Probanden dieser Arbeit werden aus laufenden Studien der Demenzforschungsgruppe der Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) rekrutiert. Insgesamt war es möglich nach Berücksichtigung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, 101 Probanden einzuschließen. 70 Probanden wurden aus dem Datenpool der „V-“, 9 Probanden aus der „rPAD-“, 21 Probanden aus der „E-“ und 1 Proband aus der „PARKA-Studie“ bis März 2021 einbezogen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Rekrutierte Probanden aus laufenden Studien

Rekrutierte Probanden (n=)	Laufende Studie	Titel der Studie (Ethik-Antrag-Nummer)
70	V-Studie	„Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der vaskulären kognitiven Beeinträchtigung“ (34/9/07)
9	rPAD- Studie	„Charakterisierung von Prädiktoren (Klinik, Bildgebung, Liquor- und Serumparameter) rapid progressiver Verläufe des Morbus Alzheimer als Differentialdiagnose zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit“ (06/09/08)
21	E-Studie	„Untersuchungen zur Epidemiologie, Frühdiagnose und molekularen Pathologie humaner spongiformer Enzephalopathien“ (11/11/93)
1	PARKA-Studie	„Liquormarker als Prädiktoren für die Entwicklung einer Demenz bei Patienten mit Morbus Parkinson, Demenz mit Lewy-Körperchen und Morbus Alzheimer“ (19/11/09)

Die Datensätzen der Probanden wurden, für die Studie in einer eigenen Probandenliste und Datenbank in dem Tabellen-Kalkulationsprogramm Excel zusammenzufassen. Da diese Parameter die Grundlage der Studie bilden, wurden die Probandendaten bereits vor der Zusammenstellung in Excel wiederholt kontrolliert und nach Übertragung erneut stichprobenartige überprüft. Für die statistische Auswertung wurde die Datenbank in die Statistiksoftware Statistical Package for Social Sciences (SPSS) übertragen und analysiert. Es folgte die deskriptive und statistische Auswertung der Daten sowie die Interpretation der Ergebnisse. Zusätzlich wurden mit zu Hilfenahme der online Visualisierungs- und Kollaborations-Plattform Miro Schaubilder entworfen, um Zusammenhänge und Prozesse zu ver-



deutlichen (

Abbildung 3).

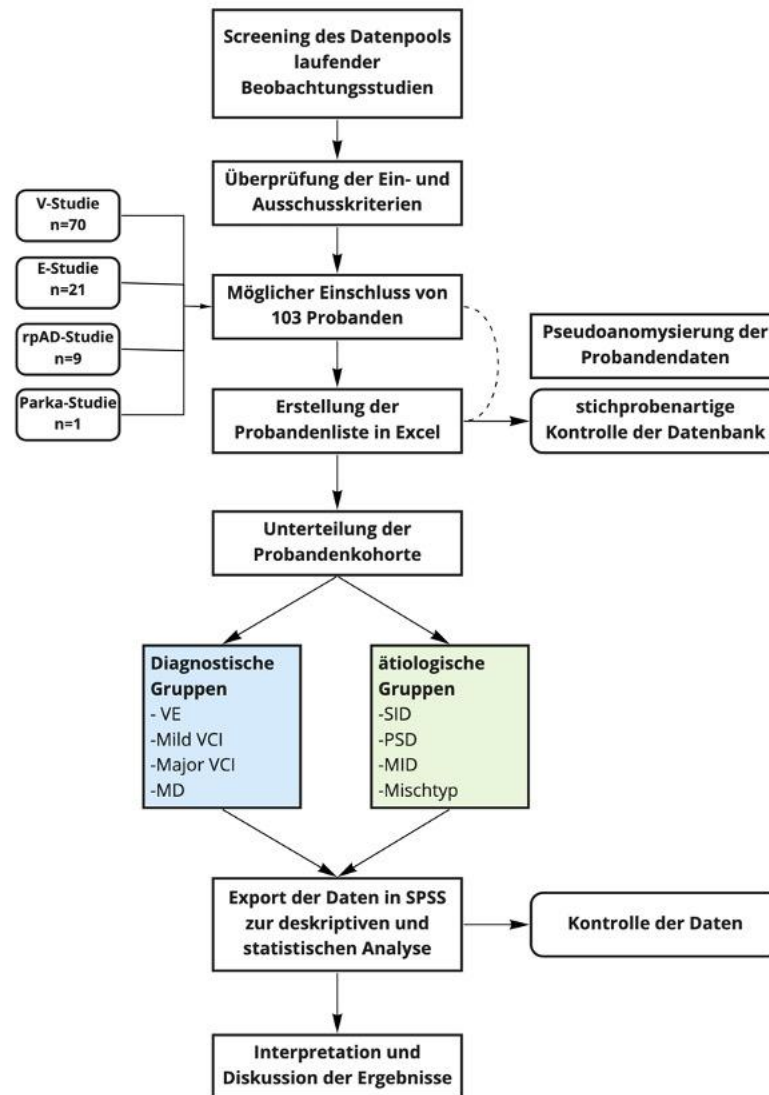


Abbildung 3: Schema der wichtigsten Arbeitsprozesse.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Aus den laufenden Beobachtungsstudien wurden Patienten selektiert, wenn sie bilddiagnostische Läsionen im Sinne einer vaskulären Enzephalopathie aufwiesen und LCN2-Konzentrationen in Liquor und/oder Plasma vorlagen. In einigen Fällen wurden fehlende LCN2-Konzentrationen für diese Studie nachbestimmt. Patienten jeden Alters und beider Geschlechter wurden eingeschlossen. Untersucht wurden stationär aufgenommene Patienten, sowie ambulant oder teilstationär versorgte Patienten des klinischen Demenzzentrums der UMG. Von allen Probanden lag eine schriftliche Einwilligung vor, welche vom Patienten oder vom gesetzlichen Betreuer/Betreuerin unterschrieben wurde. Patienten mit klinischen Befunden, die für neurodegenerative, neoplastische, metabolische oder primär entzündliche Erkrankungen des ZNS sprechen sowie akute Ischämien, wurden so weit wie möglich mittels Anamnese, Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren ausgeschlossen. Kein Ausschlusskriterium war ein vaskulär bedingter Parkinsonismus, bei dem es durch zerebrovaskuläre

Läsionen zu für den Parkinsonismus typische Symptome kommt. Auch eine AD, als Komorbidität zu zerebrovaskulären Läsionen gilt nicht als Ausschlusskriterium, da innerhalb dieser Arbeit auch Probanden mit einer MD berücksichtigt werden.

2.1.2 Pseudoanonymisierung und Datenschutz

Vor Erstellung der Datenbank im Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfolgte die Randomisierung und Verschlüsselung Patienten bezogener Daten. Alle an der Studie beteiligten Personen haben sich dazu verpflichtet, die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten ausschließlich anonymisiert weiterzugeben. Die Datenbank umfasst zur Anonymisierung ausschließlich Studienidentifikationsnummern. Alle Daten, die für wissenschaftliche Vorträge und Publikationen zur Verfügung gestellt wurden, sind in randomisierter Form weitergegeben worden. Die im Rahmen der Studien erhobenen Daten liegen in Papierform in abschließbaren Aktenschränken in Räumen der Prionforschungsgruppe der Neurologie in der UMG vor. Nur Mitglieder dieser Forschungsgruppe haben Zugriff auf persönliche Patientendaten und die unter Verschluss gehaltenen Aufklärungs- und Einverständnismbögen. Eine Patientenidentifizierungsliste wird getrennt von den Daten aufbewahrt. Die Auswertung der Daten erfolgte an der UMG auf Rechnern ohne Netzzugang.

2.1.3 Definition der Untersuchungsgruppen innerhalb der statistischen Analyse

Die Studienkohorte wurde in diagnostische und ätiologische Gruppen gemäß den VICCCS-Kriterien unterschieden (Skrobot et al. 2017) (Abbildung 4). Diese Unterscheidungen erfolgten vor dem Hintergrund der durchgeführten neuropsychologischen Testungen und den vorliegenden bilddiagnostischen Befunden. Die Probanden wurden in die diagnostischen Gruppen VE, *mild* bzw. *major* VCI oder MD unterteilt. In die diagnostische Gruppe der VE fielen die Probanden, deren bildgebende Befunde zwar mit einer Mikroangiopathie assoziiert waren, bei denen jedoch keine kognitiven Einschränkungen in durchgeführten neuropsychologischen Testungen nachgewiesen werden konnten. Die diagnostische Gruppe der *mild* VCI beschreibt Probanden, die signifikante kognitive Einschränkungen im Rahmen der neuropsychologischen Testung zeigten, jedoch in der Eigen- und Fremdanamnese, im Gegensatz zur Gruppe *major* VCI, keine relevanten Einschränkungen der Alltagskompetenzen aufwiesen. VCI-Probanden konnten vor dem Hintergrund ihrer zugrundeliegenden zerebrovaskulären Ätiologie in die Subtypen SID und CID unterschieden werden. Unter dem Begriff CID wurden, auf Grund geringer Probandenzahlen die Subtypen MID, PSD und ein ätiologischer Mischtyp zusammengefasst. Zusätzlich war es möglich zwei Demenzformen zu unterscheiden. Die VD (Synonym: *major* VCI (Skrobot et al. 2018)) mit einer rein zerebrovaskulären Ätiologie und die MD, bei der zusätzlich zu einer vaskulären Enzephalopathie eine Alzheimer-Komponente vorlag. Eine Unterscheidung erfolgte anhand der NINDS-AIREN-Kriterien, sowie liquorbasierten Biomarkern. Keine pathologische Veränderung von pTau,

Aß42 und der QAlb waren Voraussetzung für die VCI-Gruppenzugehörigkeit, währenddessen ein Biomarker bei MD-Probanden hinsichtlich einer AD verändert sein musste.

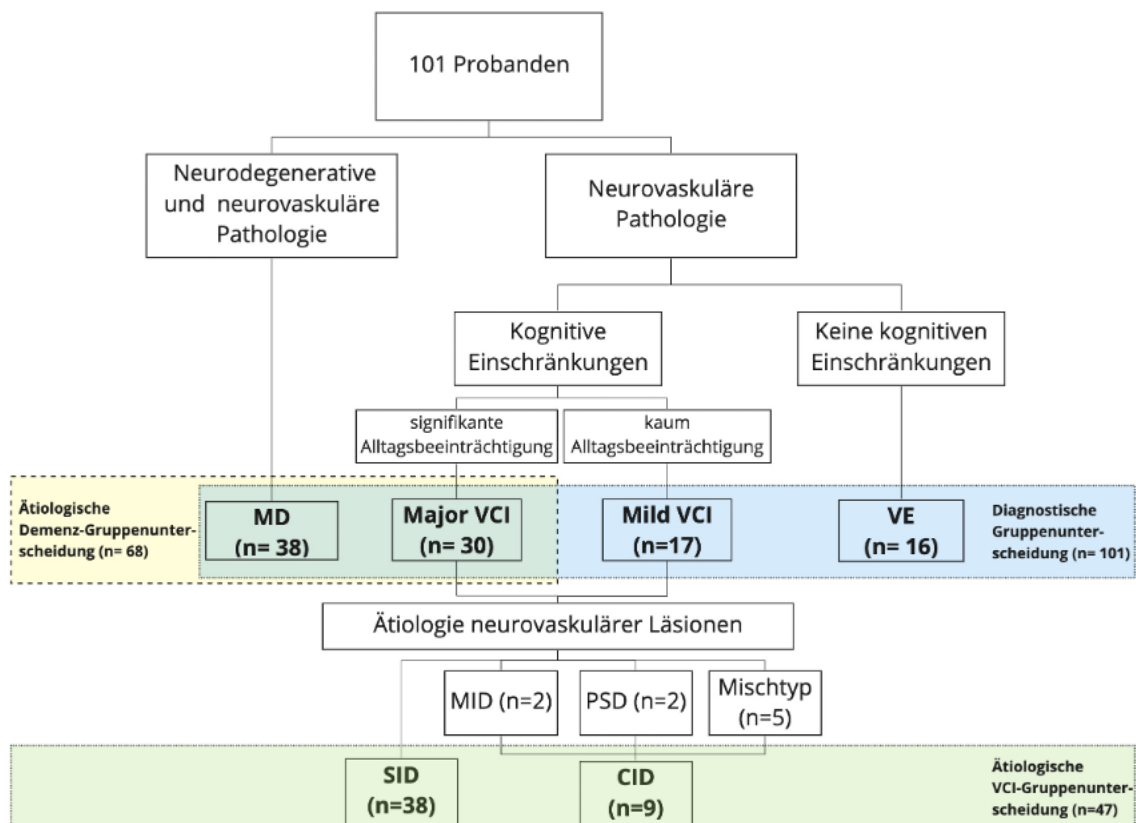


Abbildung 4: Gruppenunterscheidungen innerhalb der Studienkohorte. Abgebildet ist der Prozess und die Entscheidungskriterien, mit denen eine Gruppenunterscheidung innerhalb der Studienkohorte vorgenommen wurde. Nach diagnostischen und klinischen Merkmalen werden verschiedene Subtypen definiert und in 3 Studienkohorten unterschieden. Die diagnostische Gruppenunterscheidung, die ätiologische Gruppenunterscheidung der Demenzformen und die ätiologische VCI-Gruppenunterscheidung.

2.2 Dokumentation und Untersuchungskriterien

Für diese Studie genutzte Parameter wurden aus den bestehenden Datensätzen der Probanden aus laufenden Beobachtungsstudien der Neurologie der UMG eingeschlossen. Die LCN2-Konzentration in Liquor oder Plasma stellt in allen statistischen Analysen die abhängige Variable dar. Es wurden soziodemographische und pathogene Faktoren, welche einen potenziellen Einfluss auf die LCN2-Konzentration haben als konstante Variablen berücksichtigt. Die Gruppenzugehörigkeit, bilddiagnostische, neuropsychologische und laborchemische Merkmale werden als unabhängige Variablen statistisch untersucht. Für diese Studie genutzte Parameter werden im Folgenden zusammengefasst und ihre Referenzbereiche definiert.

2.2.1 Abhängige und Konstante Variablen

Da es LCN2 in Liquor und Plasma als potentiellen Biomarker für ein VCI zu validieren gilt, erfolgt die Interpretation der Biomarkerkonzentration ohne definierte Referenzbereiche, sondern im Verhältnis innerhalb der untersuchten Gruppen (Hermann et al. 2014). Von allen Probanden wurde durch das Klinik interne Programm Xserve oder durch die Dokumentation in den Probandenakten das Geschlecht, differenziert in weiblich oder männlich und das Alter in Jahren ermittelt und in der Datenbank im Tabellenkalkulationsprogramm Excel aufgenommen. Alle Probanden wurden nachträglich durch Arztbriefe oder Xserve-Daten auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung (KD) überprüft, da Assoziationen zwischen der LCN2-Konzentration und renalen Pathologien diskutiert werden (siehe 1.10). Es wurde das Vorliegen einer Nierenerkrankung dokumentiert. Die Ätiologie oder der Grad der Nierenfunktionseinschränkung wurden auf Grund unzureichender Daten bezüglich einer Assoziation mit LCN2 nicht in die Studie einbezogen. Die Variable „KD“ nimmt daher nominalskaliert das Maß 0, bei keiner Niereneinschränkung oder das Maß 1, bei vorliegender Nierenerkrankung ein. Das Alter, Geschlecht und Vorliegen einer KD werden in allen statistischen Analysen als mögliche Störvariablen berücksichtigt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Konstante Variablen

Konstante Variable	Maßeinheit
KD	vorliegend vs. nicht vorliegend
Alter	In Jahren
Geschlecht	weiblich vs. männlich
Lipocalin-2 in Plasma	ng/ml
Lipocalin-2 in Liquor	pg/ml

2.2.2 Bilddiagnostische Parameter

Bilddiagnostische Befunde dieser Studie basieren auf den klinisch notwendigen Untersuchungen, welche im Rahmen der diagnostischen Abklärung der Patienten erfolgten. Die Validierung der WML erfolgte an der UMG mittels Age-Related White Matter Changes- Skala (ARWMC-Skala) (Wahlund et al. 2001). Durch diese standardisierte Bewertungsskala ist das Ausmaß der zerebrovaskulären Schädigung normiert beurteilbar. Es werden bei der ARWMC-Skala fünf Regionen der rechten und linken Hemisphäre differenziert betrachtet und das Vorliegen von WML mit Punkten 0 bis 3 bewertet. Regional unterschieden werden die Frontal-, Paraoccipital-, Temporal- und Infratentorialregion, zusätzlich zu den Basalganglien. Das Punktsystem gliedert sich in kein Nachweis von Läsionen (0 Punkten), fokale Läsionen

>5 mm (1 Punkt), beginnend konfluierende Läsionen (2 Punkte), bis hin zu konfluierenden Läsionen (3 Punkten) im MRT (Wahlund et al. 2001). Im Rahmen dieser Studie wurden die 5 Lokalisationen der ARWMC-Skala auf beiden Hirnhälften zusammenaddiert. Eine Unterscheidung der Hemisphärenseite wurde in die Analyse nicht miteinbezogen. Statistische Analysen für Probanden mit reinen zerebrovaskulären Läsionen fanden innerhalb der SID-Kohorte statt, um eine homogene Studienkohorte zu gewährleisten und etwaige Bias, welche von der ARWMC-Skala nicht erfasst worden wären und so zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätten zu minimieren. Als zusätzlicher bilddiagnostischer Parameter wurden in einer Bildgebung gesehene Lakunen gezählt und dokumentiert. Die Lakunenanzahl beider Hemisphären wurde zusammenaddiert (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bilddiagnostische Parameter

Bilddiagnostische Parameter	Dokumentation
ARWMC-Skala gesamt	Punktesystem (max. 30)
Läsionen in der Frontalregion beidseits	Punktesystem (max. 6)
Läsionen in der Paraoccipitalregion beidseits	Punktesystem (max. 6)
Läsionen in der Temporalregion beidseits	Punktesystem (max. 6)
Läsionen in der Infratorialregion beidseits	Punktesystem (max. 6)
Läsionen in der Basalganglienregion beidseits	Punktesystem (max. 6)
Lakunen	Anzahl

2.2.3 Neuropsychologische Parameter

Im Rahmen der laufenden Beobachtungsstudien wurden neben einer körperlichen neurologischen Untersuchung, ausführliche neuropsychologische Testbatterien durchgeführt. Diese Testbatterien umfassen je nach Beobachtungsstudie verschiedene Testverfahren. Um kognitive Einschränkungen von Probanden der verschiedenen Beobachtungsstudien vergleichend beurteilen zu können wurden 3 neuropsychologische Testverfahren ausgewählt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Neuropsychologische Testverfahren

Kognitive Testverfahren	Dokumentation
MMSE (Folstein et al. 1975)	Punktesystem (max. 30)
CAMCOG-Testung <i>memory Part</i> (Roth et al. 1986)	Punktesystem (max. 27)

CAMCOG-Testung <i>executiv Part</i> (Roth et al. 1986)
--

Punktesystem (max. 12)

Der MMSE-Test dient vorwiegend als Screeninginstrument zur Erfassung des Schweregrads eines kognitiven Defizits. Dabei wird besonders die Orientierung, die Konzentrationsfähigkeit, die Merkfähigkeit, die Sprache, aber auch die konstruktive Praxis geprüft. Die maximale Punktezahl liegt bei 30 Punkten (Folstein et al. 1975). Die Cambridge Cognitive-Testung (CAMCOG) ist Teil der Cambridge Examination For Mental Disorders Of The Elderly (CAMDEX) und eignet sich zur Detektion von leichteren kognitiven Einschränkungen (Huppert et al. 1995). Die Gesamtpunktzahl der CAMCOG-Testung beträgt 109 Punkte. Dabei wird die Sprache (30 Punkte), die Orientierung (10 Punkte), die Erinnerung (27 Punkte), die Aufmerksamkeit (9 Punkte), die exekutive Funktion (12 Punkte), das abstrakte Denken (8 Punkte) und die Wahrnehmung (10 Punkte) geprüft (Roth et al. 1986). In dieser Arbeit wurden Punkte des CAMCOG *executiv* (12 Punkte)- und CAMCOG *memory* (27 Punkte) Teils berücksichtigt.

2.2.4 Laborchemische Parameter

Aus den laufenden Beobachtungsstudien wurden Patienten mit vorhandenen Liquor- und/oder Plasmaproben selektiert und LCN2-Konzentrationen in Plasma und/oder Liquor gemessen (Llorens et al. 2020a). Dabei wurde das Human LCN-2/ NGAL Quantikine Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit (Catalog# DLCN20) von R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN genutzt. Die Dilution erfolgt bei Liquor-Proben 1:2 bei Plasma-Proben 1:100.

Unter Berücksichtigung des Patienteneinverständnisses und des Ethikvotums erfolgte im Rahmen der Studien eine Blutentnahme. Liquor wurde ausschließlich im Falle einer diagnostisch notwendigen Lumbalpunktion, nach der diagnostischen Abklärung aus verbleibendem Restmaterial (2 ml Liquor) für die laufenden Studien asserviert. In dieser Studie berücksichtigte Demenzmarker sind: Tau-Protein, phosphoryliertes Tau-Protein, A β 42 und dem QAlb (Tabelle 6).

Tabelle 6: Liquorbasierte Demenzmarker

Liquorbasierte Demenzmarker	Referenzbereiche
Tau-Protein [pg/ml]	<450 pg/ml
Phosphoryliertes Tau [pg/ml]	<61 pg/ml
Beta-Amyloid 1-42 [pg/ml]	>450 pg/ml
Albumin-Quotient (Liquor-Albumin/Serum-Albumin*103)	>0,5

2.3 Methodik der statistischen Analyse

Mit zu Hilfenahme von Excel wurden die Daten aus den laufenden Beobachtungsstudien des Demenzforschungszentrums der Neurologie der UMG tabellarisch gesammelt. Die statistische Analyse erfolgte nach Übertragung in die Statistik-Software SPSS, Version 25. Mit Hilfe der statistischen Beratung des Instituts für medizinische Statistik der UMG wurde das Konzept der statistischen Auswertung erstellt. Vor Beginn der statistischen Analyse erfolgt im Rahmen einer statistischen Analyse eine deskriptive Darstellung aller Variablen. Nominalskalierte Variablen werden durch Angaben der absoluten und relativen Häufigkeit beschrieben, für ordinalskalierte Variablen wird der Interquartilsabstand (*interquartile range* (IQR)) angegeben und das Median errechnet. Nominal- und ordinalskalierte Variablen werden mittels Chi²-Tests auf Signifikanz geprüft. Die metrischen Parameter werden zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Da keine Normalverteilung innerhalb der Variablen vorliegen, erfolgte die Ermittlung der Signifikanz nach dem Mann-Whitney-U-Test. Deskriptiv werden diese Daten durch den Mittelwert und die Standardabweichung (*standard deviation* (SD)) dargestellt. Es wird in der gesamten Arbeit von einer üblichen Signifikanzgrenze $\alpha = 0,05$ ausgegangen. Signifikanzniveaus (Sig.) zwischen $p < 0,1$ und $p > 0,05$ werden in dieser Arbeit als Trend diskutiert.

Im ersten Teil der Arbeit werden die LCN2-Konzentration in Liquor und Plasma innerhalb der diagnostischen Gruppen und Gruppen der ätiologischen Pathologien als potenzieller unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer VCI untersucht. Dazu werden unter Berücksichtigung der konstanten Variablen Alter, Geschlecht und Vorliegen einer KD multivariable lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Um Korrelationen zwischen den LCN2-Konzentrationen und den konstanten Variablen auszuschließen, werden vorab mit diesen multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Die Grundidee der Regressionsanalyse ist, einen möglichen Zusammenhang zwischen Variablen durch eine Gerade zu beschreiben. Für ein Modell mit einer Variablen sieht die Formel wie folgt aus (Formel 1). Dabei wird die abhängige Variable „y“ als Funktion der unabhängigen Variable „x_i“ beschrieben:

Formel 1: Regressionsanalyse

$$y = f(x_i)$$

Im multivariablen Regressionsmodell wird für jede unabhängige Variable ein zusätzlicher Regressionskoeffizient (B) hinzugefügt. Es erfolgt ein gebündelter Einschluss der unabhängigen Variablen in das Regressionsmodell, unter Berücksichtigung der Faustregel: Ein zu untersuchender möglicher Prädiktor für 10 oder 20 Probanden (Harrell 2001; Steyerberg 2009). Durch das Erstellen von Dummy-Variablen kann die Aufnahme der diagnostischen Gruppenunterscheidung als Variable in das Modell gewährleistet werden. In der diagnostischen Gruppenunterscheidung dient die VE-Kohorte, den Gruppen der MD, *mild* VCI und *major* VCI als Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der Pathogenese werden die Gruppen der CID und SID bzw. VD und MD gegeneinander verglichen. Eine Voraussetzung der multivariablen Regressionsmodelle ist die Homoskedastizität der Daten. Liegt diese nicht vor, wird, um einer Heteroskedastizität entgegenzuwirken eine Parameterschätzungen mit robustem Standardfehlern nach dem HC3-Modell erhoben. Zur Überprüfung, ob das Regressionsmodell einen Erklärungsbeitrag leistet, wird ein F-Test durchgeführt. Anschließend wird die Signifikanz der Regressionskoeffizienten (B) geprüft. Es wird für jedes B ein T-Test (T) durchgeführt. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) wird ermittelt. Die Modellgüte (korrigiertes R^2 (Korr. R^2)) wird angegeben und beschreibt welcher Anteil der Streuung in der abhängigen Variablen durch die unabhängige Variable erklärt werden kann. Um die Bedeutsamkeit der Ergebnisse einschätzen zu können, wird eine Effektstärke (f^2) nach Cohen berechnet (Cohen 1992).

Formel 2: Effektstärke nach Cohen

$$f^2 = \frac{R^2}{1 - R^2}$$

mit

f^2 = Effektstärke nach Cohen

R^2 = Bestimmtheitsmaß

Dabei ist der Wertebereich der Effektstärke zwischen null und unendlich. Es eignet sich die Einteilung von Cohen zur Einschätzung der Signifikanz:

$F^2 = 0,02$ entspricht einem schwachen Effekt

$F^2 = 0,15$ entspricht einem mittleren Effekt

$F^2 = 0,35$ entspricht einem starken Effekt

Zur Beurteilung der Qualität der LCN2-Konzentration in Liquor oder Plasma als potenzieller Biomarker wurden Receiver Operating Characteristics (ROC) und Area Under The Curve (AUC ROC) ermittelt. Dabei dient die Gruppe der VE, welche kein klinisches Demenzsyndrom hat als Vergleichsgruppe für die Kohorten der *mild*, *major* VCI und MD. Bei dieser analytischen Darstellung der Variablen werden die 1-Spezifität auf der x-Achse und die Sensitivität auf der y-Achse gegeneinander aufgetragen und bilden die ROC-Kurve. Die Spezifität gibt die Falsch-positive Rate und die Sensitivität die Richtig-positive Rate an. Die ROC-Kurve weist eine Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der, durch das Diagramm gezogenen Diagonalen unterscheidet. Durch den Youden-Index (J) (Sensitivität + Spezifität-1) wurde ein Cut-Off-Wert ermittelt. Graphisch ist der Cut-Off-Wert der Punkt der ROC-Kurve, der den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke aufweist. Er definiert die Grenze bis zu der, Konzentrationen mit einem negativen Befund und ab der, Konzentrationen mit einem positiven Befund assoziiert sind. Um die Zahl der falsch positiven möglichst gering zu halten und vor dem Hintergrund der klinischen Anwendung des Biomarkers, werden Cut-Off-Werte gewählt, bei denen eine Sensitivität möglichst nicht unter 80% lag. Das wichtigste Qualitätsmerkmal der ROC-Kurve ist die AUC. Sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und ist im Fall dieser Arbeit ein Maß für die Güte der LCN2-Konzentration als prädiktiver VCI-Biomarker. In dieser Studie werden bekannte klinisch diagnostische Marker, wie neuropsychologische und neuroradiologische Testergebnisse, sowie Konzentrationen bekannter liquorbasierter Demenzmarker auf Korrelationen mit der LCN2-Konzentration in Liquor oder Plasma in multivariable Regressionsanalysen untersucht. Da die Probanden der Studienkohorte aus laufenden Beobachtungsstudien mit unterschiedlichen Testverfahren selektiert wurden, Befunde im Rahmen der klinischen Diagnostik nicht, oder nur teilweise erhoben wurden, oder Probanden durch starke kognitive Einschränkungen nicht im Stande waren Aufgaben zu bewältigen, können Datensätze der klinischen Merkmale unvollständig sein oder fehlen. Vor diesem Hintergrund erfolgte vor der statistischen Auswertung eine deskriptive Untersuchung der Daten für die jeweiligen klinischen Merkmale. Neben den konstanten Variablen werden die jeweiligen zu untersuchenden klinischen Parameter als Regressionskoeffizienten in die Analyse aufgenommen. Die LCN2-Konzentration in Plasma oder Liquor sind der abhängigen Variablen der Regressionen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Darstellung der Daten

Im Folgenden werden die Untersuchungsgruppen nach ihren Unterscheidungsmerkmalen benannt, die diagnostische Gruppenunterscheidung, die ätiologische Gruppenunterscheidung mit rein zerebrovaskulären Läsionen ohne Alzheimer-Komponente und die ätiologische Demenz-Gruppenunterscheidung (Abbildung 4). Vor Beginn der statistischen Analyse werden alle unabhängigen und abhängigen Variablen innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen deskriptiv analysiert (siehe 2.3).

3.1.1 Soziodemographische Unterschiede innerhalb der Gruppenunterscheidungen

Insgesamt konnten 101 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Nach Ausprägung des sich klinisch präsentierenden kognitiven Defizites lassen sich 16 Probanden (15,8 %) diagnostisch am ehesten einer VE, 17 Probanden (16,8 %) einer *mild* VCI, 30 Probanden (37,6 %) einer *major* VCI und 38 Probanden (29,1 %) einer MD zuordnen. Die Gruppe der VE dient in der statistischen Untersuchung als Vergleichsgruppe. Bezogen auf die Geschlechterverteilung der VE-Gruppe, in der 8 Frauen und 8 Männer eingeschlossen wurden, unterscheidet sich nur die MD-Kohorte im Trend mit mehr Frauen von der Vergleichsgruppe ($p = 0,057$). Insgesamt wurden 35 Männer (34,6 %) und 66 Frauen (65,4%) in die Studie eingeschlossen. Der Anteil, der von einer KD-Betroffenen war in keiner diagnostischen Gruppe in Bezug auf die VE-Gruppe ($n = 2$) signifikant different. Insgesamt lag bei 12 Probanden eine KD vor. Das durchschnittliche Alter bei Einschluss lag bei Probanden der VE-Gruppe bei 59,68 Jahren. Signifikant älter dazu waren die Probanden der *mild* VCI, die durchschnittlich 70,11 Jahre alt waren ($p = 0,022$), die Gruppe der *major* VCI mit einem Durchschnittsalter von 72,93 ($p = 0,001$) und die Gruppe der MD, deren Probanden bei Einschluss im Mittel 72,89 Jahre ($p = 0,001$) alt waren. Das durchschnittliche Alter aller Probanden der Studienkohorte lag bei 70,72 Jahren. Insgesamt liegen bei 68 Probanden der Studienkohorte kognitive Defizite im Sinne einer dementiellen Entwicklung vor. Nach ihrer Ätiologie ließen sich die rein vaskulär bedingte VD ($n = 38$) und die neurovaskulär- und neurodegenerativbedingte MD ($n = 30$) unterscheiden. Zwischen den Gruppen der VD und MD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, dem Geschlecht oder dem Vorliegen einer KD. Im Mittel waren die Probanden mit einer Demenz bei Einschluss 73,47 Jahre alt. 47 Frauen und 21 Männer mit einer dementiellen Entwicklung wurden in die Studie eingeschlossen. Es lag bei 8 (11,8 %) der Demenzbetroffenen eine KD vor. Insgesamt wurden 47 Probanden mit einer rein vaskulär bedingten Neuropathologie und kognitiven Defiziten in die Studie eingeschlossen und nach der klinischen Ausprägung der dementiellen Entwicklung in die *mild* oder *major* VCI-Gruppe unterschieden. Nach Lokalisation und Ätiologie der zerebrovaskulären Läsionen, ließen sich die Probanden in die Gruppen der SID

(n = 38), der MID (n = 2), der PSD (n = 2) und der eines Mischtypen (n = 5) unterscheiden. Um für die folgenden statistischen Untersuchungen eine aussagekräftige Gruppengröße zu gewährleisten, wurden die Gruppen der MID, PSD und des Mischtypen unter CID (n = 9) in einer Kohorte zusammengefasst und mit der Gruppe der SID (n = 28) verglichen. Es zeigten sich zwischen den Kohorten der SID und CID keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung, dem Alter oder dem Vorliegen einer KD (Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9).

Tabelle 7: Altersunterschiede innerhalb der Studienkohorte

Gruppenunterscheidung		Alter	
Diagnose	Ätiologie	Mittelwert	Standardabweichung
VE (n = 16)		59,58	3,8
<i>mild</i> VCI (n = 17)		70,11	8,38
<i>major</i> VCI (n = 30)		72,93	8,06
VCI gesamt (n = 47)		68,8	11,18
	SID (n = 38)	71,1	8,50
	CID (n = 9)	75,2	6,09
MD (n = 38)		73,89	10,10
Demenz gesamt (n = 68)		73,47	9,20
Diagnose gesamt (n = 101)		70,72	11,01

Die absolute Probandenanzahl innerhalb der Subgruppen wird durch (n =) angegeben. In der diagnostischen Gruppenunterscheidung werden Probanden der VE, *mild* und *major* VCI sowie der MD berücksichtigt. In der ätiologischen VCI-Gruppenunterscheidung SID- und CID-Probanden. In der ätiologischen Demenz-Gruppenunterscheidung Probanden mit einer VD (Synonym: *major* VCI) oder MD (Abbildung 4).

Tabelle 8: Geschlechterverteilung und Vorliegen einer KD innerhalb der Studienkohorte

Gruppenunterscheidung		Weibliche Probanden		Männliche Probanden		Vorliegen einer KD	
Diagnose	Ätiologie	n =	%	n =	%	n =	%
VE (n = 16)		8	50	8	50	2	12,5
<i>mild</i> VCI (n = 17)		11	64,7	6	35,3	2	11,8
<i>major</i> VCI (n = 30)		18	60	12	40	5	16,7
	SID (n = 38)	23	60	15	40	4	10,5
	CID (n = 9)	6	67	3	33	3	33,3
	VCI gesamt (n = 47)	29	61,7	18	38,3	9	19,1
MD (n = 38)		29	76,3	9	23,7	3	7,9
Demenz gesamt (n = 68)		47	69,1	21	30,9	8	11,8
Diagnose gesamt (n = 101)		66	66,7	35	35,3	12	12,1

Die Tabelle zeigt die absolute (n =) und relative (%) Häufigkeitsverteilungen der Geschlechterverteilung und dem Vorliegen einer KD innerhalb der Studienkohorte.

Tabelle 9: Signifikanz der soziodemographische Gruppenunterschiede

	Signifikanz (2-seitig) p =				
	VE vs. <i>mild</i> VCI	VE vs. <i>major</i> VCI	VE vs. MD	<i>major</i> VCI vs. MD	SID vs. CID
Alter**	0,022	0,001	0,001	0,683	0,309
Geschlecht*	0,393	0,515	0,057	0,148	0,733
KD*	0,948	0,708	0,616	0,283	0,084

*Die Signifikanz wurde mit dem Chi²-Test nach Pearson berechnet. ** Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

3.1.2 Klinische Merkmale innerhalb der Gruppenunterscheidungen

Klinische Merkmale, die in der folgenden statistischen Analyse berücksichtigt werden sind: bekannte Demenzmarker, bilddiagnostische und neuropsychologische Testverfahren (siehe 2.2.2, 2.2.3 und 2.2.4). Untersuchte Parameter werden im Folgendem deskriptiv beschrieben.

3.1.3 Deskriptive Charakteristika bilddiagnostischer Parameter

Bilddiagnostische Parameter werden innerhalb der SID- und MD-Probanden deskriptiv dargestellt (Tabelle A1). Von 73,5 % der Probanden liegen Daten bezüglich der ARWMC-Skala vor. Bei der SID-Gruppe liegt die gesamte ARWMC-Skalensumme im Mittel bei 12 Punkten, bei der MD-Kohorte bei 10 Punkten. SID Probanden zeigen im Trend hinsichtlich der gesamten ARWMC-Skalensummen ($p = 0,086$) und des frontalen ARWMC-Teils ($p = 0,082$) mehr Läsionen verglichen mit den MD-Probanden. Die ARWMC-Teile temporal, Basalganglien assoziiert, para-occipital und infratentorial zeigen keine signifikanten Punkteunterschiede innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen ($p = 0,556$, $p = 0,525$, $p = 0,365$, $p = 0,293$). Von 70,6 % der Demenzbetroffenen wurde die Lakunenanzahl ermittelt. Durchschnittlich zeigten SID-Betroffene 1,85 und MD-Betroffene 1,68 Lakunen. Die Anzahl von Lakunen unterschied sich innerhalb der Gruppen nicht signifikant ($p = 0,554$).

3.1.4 Deskriptive Charakteristika Neuropsychologischer Testergebnisse

Es erfolgt eine deskriptive Analyse der erhobenen neuropsychologischen Testergebnisse innerhalb der Demenzformen (Tabelle A2). Von 47 % der 68 eingeschlossenen Probanden liegen Ergebnisse einer CAMCOG-Testung vor. Die VD-Probanden erzielten durchschnittlich 8,75 Punkte im *memory* Teil der CAMCOG-Testung, MD-Betroffene 11,26 Punkte. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,180$). Im *executiv* Teil der CAMCOG-Testung lagen keine Unterschiede in der Punkteverteilung der ätiologischen Demenzgruppen vor ($p = 0,133$). VD-Probanden erreichten durchschnittlich 13 Punkte, MD-Probanden 11,13 Punkte. Von 69,4 % der Probanden liegen Ergebnisse einer MMSE-Testung vor. Im MMSE erlangte die VD-Kohorte durchschnittlich 17,9 Punkte, die MD-Probanden erzielten, nicht signifikant mehr 18,91 Punkte ($p = 0,829$).

3.1.5 Deskriptive Charakteristika liquorbasierter Demenzmarker

Konzentrationen der liquorbasierten Demenzmarkern werden innerhalb der Demenzformen deskriptiv dargestellt (

Tabelle A3). Es wurden von 100 % der Probanden eine Tau-Konzentration [$\mu\text{g/ml}$] ermittelt. Bei Probanden mit einer VCI lag diese durchschnittlich bei 328 $\mu\text{g/ml}$, bei Probanden mit einer MD signifikant höher bei 463,73 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0,004$). Die pTau-Konzentration [$\mu\text{g/ml}$] wurde bei 97 % der Probanden erhoben. Der Mittelwert der pTau-Konzentration lag bei VD-Probanden bei 44,1 $\mu\text{g/ml}$, bei MD-Probanden signifikant höher mit

durchschnittlich 77,92 pg/ml ($p = <0,001$). Von 97 % der Probanden wurde eine A β 42-Konzentration [pg/ml] ermittelt. Hier lag der Mittelwert der VD-Kohorte bei 774,57 pg/ml, bei der MD-Kohorte bei 466,64 pg/ml. Die A β 42-Konzentration ist im Liquor der VCI-Gruppe signifikant höher als bei der MD-Kohorte ($p = <0,001$). Der QAlb, bei 39,7 % der Probanden bekannt, liegt bei VD-Probanden durchschnittlich bei 9,55, bei MD-Probanden bei 8,25. Es liegen keine signifikanten Unterschiede des QAlb innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen vor ($p = 0,141$).

3.2 LCN2-Konzentrationen innerhalb Gruppenunterscheidungen

3.2.1 Deskriptive Charakteristika der LCN2-Konzentrationen

Die LCN2-Konzentration in Liquor oder Plasma stellt die abhängige Variable der statistischen Arbeit da. Vor dem Hintergrund der Einwilligungserklärung und den Einschlussvoraussetzungen für Biomaterialproben dieser Studie (siehe 2.1.1) stellt die folgende Tabelle die Häufigkeitsverteilung und deskriptive Charakteristika ausgewerteter Biomaterialproben innerhalb der Studienkohorte dar (Tabelle 11 und Tabelle 11). Innerhalb der diagnostischen Gruppenunterscheidung wurden von 65 der 101 Probanden (64,3 %) LCN2-Plasma, von 86 Probanden (85,1 %) LCN2-Liquor und von 50 Probanden (49,5 %) die LCN2-Konzentration sowohl im Liquor als auch im Plasma ermittelt. Innerhalb der SID- und CID-Kohorte konnten von 35 (74,5 %), der insgesamt 47 Probanden LCN2-Plasma, von 37 (78,8 %) Probanden LCN2-Liquor und von 34 (72,3 %) Probanden LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma ermittelt werden. Von 68 Probanden, welche VD oder MD betroffen waren, wurden bei 38 (55,8 %) Probanden LCN2-Plasma, von 58 (85,3 %) Probanden LCN2-Liquor und von 28 (41,2 %) Probanden LCN2-Konzentrationen sowohl in Plasma als auch in Liquor ermittelt. Im Gruppenvergleich, bei der die VE-Kohorte als Vergleichsgruppe dient, zeigen sich signifikante Erhöhungen des Plasma LCN2s bei den *mild* VCI ($p = 0,014$) und *major* VCI-Probanden ($p = 0,029$). Im Vergleich der VE-Probanden zu den Probanden der MD zeigten sich keine signifikanten LCN2-Plasmakonzentrationsunterschiede ($p = 0,272$). Die LCN2-Konzentration im Plasma lag bei VE-Probanden durchschnittlich bei 58,28 ng/ml, in der gesamten Studie bei 88,222 ng/ml. Bezogen auf die VE-Kohorte zeigten sich in der *major* VCI-Kohorte ($p = 0,000$) und MD-Kohorte ($p = 0,000$) signifikant höhere LCN2-Liquorkonzentrationen. Im Trend zeigen *mild* VCI-Probanden eine höhere LCN2-Liquorkonzentration als VE-Probanden ($p = 0,093$). Die LCN2-Liquorkonzentration lag bei VE-Probanden durchschnittlich bei 717,50 pg/ml, in der gesamten Studie bei 1543,49 pg/ml. Es konnte kein signifikanter Konzentrationsunterschied der LCN2-Konzentrationen im Liquor oder Plasma innerhalb der VD- und MD-Probanden ausgemacht werden ($p = 0,116$, $p = 0,343$). Die beiden ätiologischen Gruppen SID und CID zeigten keine signifikanten Unterschiede des Plasma- oder Liquor-LCN2s ($p = 0,726$, $p = 0,796$) (Abbildung 5 und Abbildung 6).

Tabelle 10: Charakteristika der LCN2-Konzentrationen

Studienkohorten		LCN2-Plasma		LCN2-Liquor		LCN2 Plasma und Liquor
Diagnose	Ätiologie	n =	deskriptiv	n =	deskriptiv	n =
VE		11	58,28	16	717,50	11
		68,7%	(18,51)	100%	(294,10)	68,7%
<i>Mild</i> VCI		16	83,09	11	927,27	11
		94,1%	(30,86)	64,7%	(335,65)	64,7%
<i>Major</i> VCI		19	113,71	26	2218,85	14
		63,3%	(88,58)	86,7%	(1338,30)	46,7%
VCI gesamt		35	89,14	37	1497,55	34
		74,5%	(62,18)	78,8%	(1193,255)	72,3%
	SID	29	91,57	29	1828,62	20
		76,3%	(36,04)	76,3%	(1325,18)	52,6%
	CID	6	133,93	8	1857,50	5
		66,7%	(149,36)	88,9%	(1172,36)	55,6%
MD		19	86,01	33	1617,27	14
		50%	(56,41)	86,8%	(917,80)	36,8%
Demenz gesamt		38	102,54	58	2626,66	28
		55,8%	(23,85)	85,3%	(512,27)	41,2%
Diagnose gesamt		65	88,22	86	1543,49	50
		64,3%	(60,13)	85,1%	(1091,615)	49,5%

Die Tabelle zeigt die absolute (n =) und relative (%) Häufigkeitsverteilungen, sowie deskriptiv den Mittelwert und die (Standardabweichung) der ermittelten LCN2-Konzentrationen in Plasma und/oder Liquor innerhalb der verschiedenen Gruppenunterscheidungen.

Tabelle 11: Signifikanz der LCN2-Konzentrationen

Signifikanz p (2-seitig) *					
Variable	VE vs. Mild VCI	VE vs. Major VCI	VE vs. MD	SID vs. CID	VD vs. MD
LCN2-Plasma [ng/ml]	0,014	0,029	0,272	0,726	0,343
LCN2-Liquor [pg/ml]	0,093	0,000	0,000	0,796	0,116

Die Signifikanz wurde ermittelt durch Mann-Whitney-U-Test für unabhängige, nicht parametrische Stichproben.

Im Rahmen der Studie wurden bei vorhandenem asserviertem Plasma- und Liquorproben LCN2-Konzentrationen nachgemessen. Es wurde, um die Qualität dieser Studie zu sichern, ein Vergleich der Messkonzentrationen von alten und neuen Probenkonzentrationen angestrebt. Insgesamt wurden von 3 Probanden LCN2-Konzentrationen im Liquor und von 15 Probanden LCN2-Konzentrationen im Plasma nachermittelt. Ein Vergleich der Liquorkonzentrationen und der LCN2-Plasmakonzentrationen bei VE-Probanden war auf Grund der geringen Anzahl an Nachmessungen nicht möglich. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen alten und neuen LCN2-Plasma-Proben innerhalb der verschiedenen diagnostischen Gruppen nicht. Innerhalb der *mild* VCI-Kohorte zeigten sich im Trend höhere Nachmessungen, verglichen mit vorangegangenen Konzentrationen ($p = 0,088$). Bei der MD-Kohorte fielen alte Messungen im Trend höher aus als bereits bekannte Konzentrationen ($p = 0,066$) (Tabelle A4).

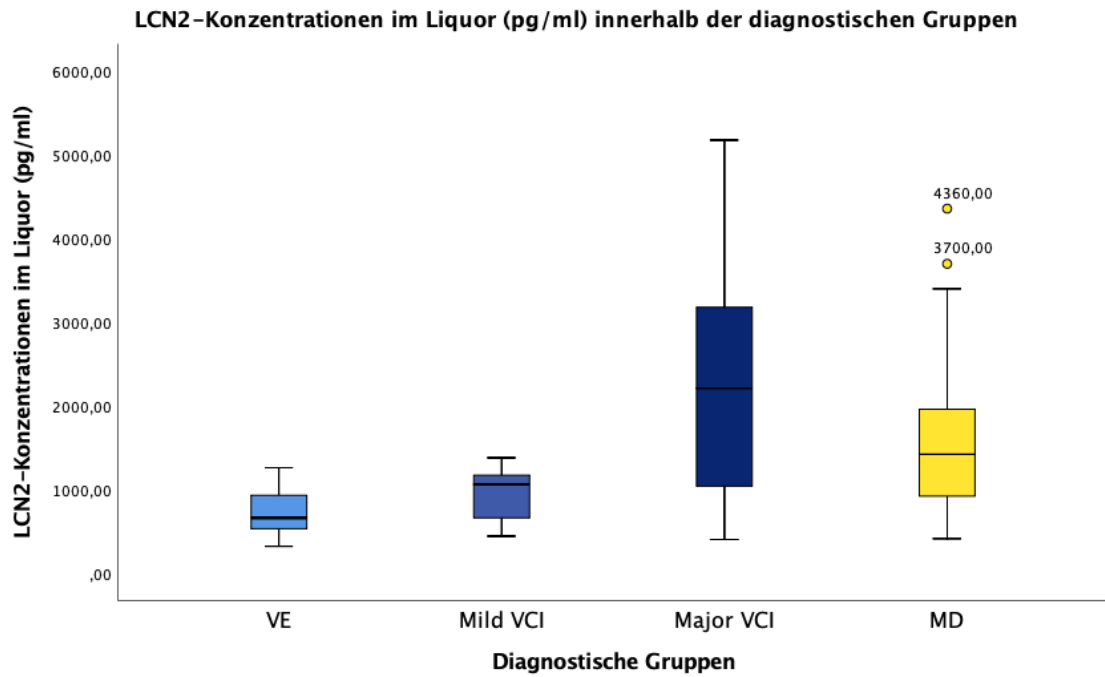


Abbildung 5: LCN2-Liquorkonzentrationen [pg/ml] innerhalb der diagnostischen Studienkohorten.

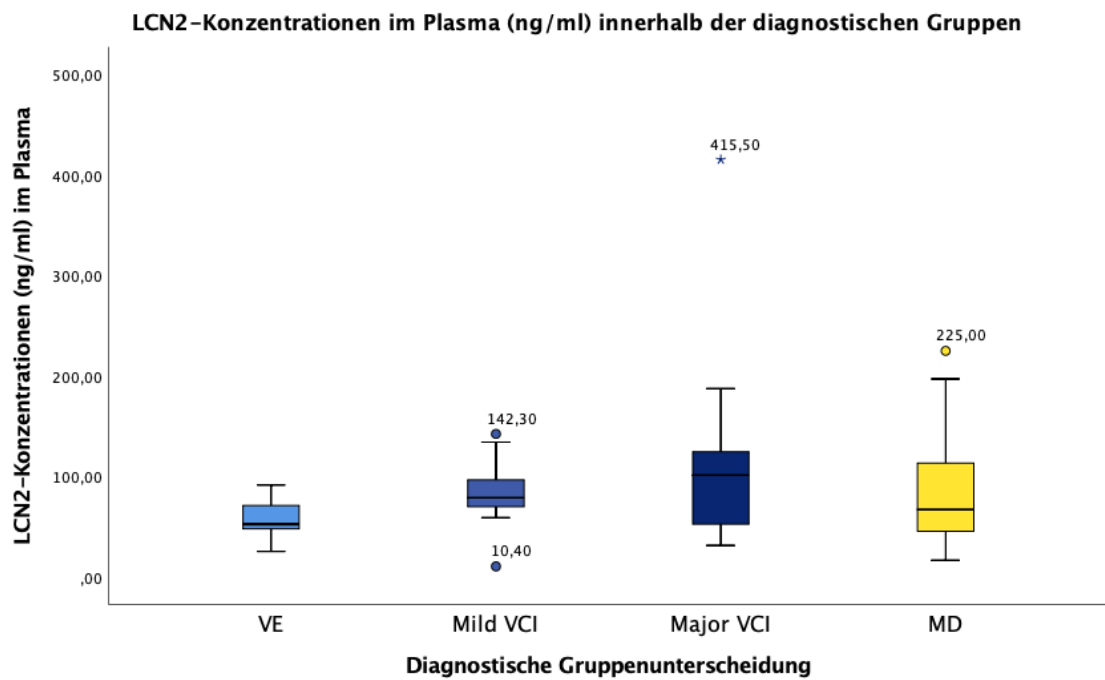


Abbildung 6: LCN2-Plasmakonzentrationen [ng/ml] innerhalb der diagnostischen Studienkohorten.

3.2.2 Regression der LCN2-Konzentrationen und konstanten Variablen

Im Folgenden wird die Korrelation zwischen der LCN2-Konzentration im Liquor und Plasma und den konstanten Untersuchungsvariablen evaluiert. Einen signifikanten Einfluss zeigt das Alter auf die LCN2-Liquorkonzentration ($F = 4,267$, $p = 0,008$). Pro Lebensjahr nimmt LCN2 im Liquor um durchschnittlich 27,80 pg/ml zu ($p = 0,004$). 10 % der Streuung in den LCN2-Konzentrationen wird durch die zweiunabhängigen Variablen erklärt, dies entspricht nach Cohen einem schwachen Effekt ($f^2 = 0,11$) (Tabelle 12). Eine Korrelation der konstanten Variablen und LCN2-Konzentrationen im Plasma und Liquor konnte innerhalb der Gruppen mit rein zerebrovaskulären Läsionen ($p = 0,199$) oder MD-Probanden ($p = 0,002$) nicht ermittelt werden (Tabelle A5 und Tabelle A6).

Tabelle 12: Regressor: Konstante Variablen innerhalb der Studienkohorte

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	4,267		0,008	0,104
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Alter	27,803	9,368	2,968	0,004
Geschlecht	17,011	264,833	0,064	0,949
KD	724,026	502,844	1,440	0,154
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	8,294		<0,001	0,255
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Alter	1,145	0,716	1,601	0,115
Geschlecht	-9,113	15,875	-0,574	0,568
KD	96,408	59,237	1,627	0,109

Regression der LCN2-Konzentration und konstanten Variablen innerhalb der gesamten Studienkohorte. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.2.3 LCN2-Konzentrationen innerhalb der diagnostischen Gruppen

Die LCN2-Konzentration in Plasma und Liquor wurde innerhalb der diagnostischen Gruppenunterscheidung im Rahmen multivariabler Regressionsmodelle untersucht (Tabelle 13). Als abhängige Variable dient dabei die LCN2-Konzentration im Liquor oder Plasma. Als unabhängige Variablen werden neben der Gruppenzugehörigkeit der Probanden, auch die

für die Studie definierten konstante Variablen berücksichtigt (siehe 2.2.1). Die VE-Kohorte ohne kognitive Defizite dient als Vergleichsgruppe.

Tabelle 13: Regressor: Diagnostische Gruppen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	6,024		<0,001	0,264
Regressor	B	SD*	T	Sig.
<i>mild</i> VCI	128,38	166,83	0,77	0,444
<i>major</i> VCI	1307,18	278,21	4,68	<0,001
MD	762,28	215,33	3,54	0,001
Alter	12,61	8,85	1,42	0,158
Geschlecht	74,84	229,67	0,32	0,745
KD	590,39	449,63	1,31	0,193
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	4,996		<0,001	0,273
Regressor	B	SD*	T	Sig.
<i>mild</i> VCI	5,177	15,85	0,33	0,745
<i>major</i> VCI	34,225	17,79	1,92	0,059
MD	4,180	25,12	0,17	0,868
Alter	0,895	0,90	1,0	0,322
Geschlecht	-11,773	19,19	-0,62	0,542
KD	95,609	59,44	1,60	0,113

Regression der LCN2-Konzentrationen innerhalb der diagnostischen Gruppen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Statistisch konnte gezeigt werden, dass die Zugehörigkeit der Gruppe *major* VCI und MD einen signifikanten Einfluss auf die LCN2-Konzentration im Liquor im Vergleich zu der Gruppe der VE hat (F = 6,024, p = <0,001). Im Vergleich zu der Referenzkategorie VE haben Probanden der *major* VCI-Kohorte einen um 1307,18 pg/ml erhöhte LCN2-Spiegel im Liquor (p = <0,001). Die Gruppe der MD zeigt, verglichen mit der VE-Kohorte um 762,28 pg/ml erhöhten liquorbasierten LCN2-Spiegel (p = 0,001). 26 % der Streuung in den LCN2-Konzentrationen wird durch die zweiunabhängigen Variablen erklärt, dies entspricht

nach Cohen einem starken Effekt ($f^2 = 0,35$). In einer weiteren multivariablen Regressionsanalyse wurde die LCN2-Plasmakonzentration auf Assoziationen mit den diagnostischen Gruppen untersucht ($F = 4,996$, $p = <0,001$). Im Trend zu den VE-Probanden haben Probanden der *major* VCI-Kohorte einen um 34,22 ng/ml erhöhte LCN2-Spiegel im Plasma ($p = 0,059$).

Zur Analyse der Sensitivität und Spezifität von LCN2-Konzentrationen als möglichen diagnostischen Biomarker innerhalb Gruppenunterscheidungen, wurden ROC-Kurven erstellt (Tabelle 14, Abbildung 7 und Abbildung 8). In dieser Analyse dienten die Gruppenunterscheidungen als Prädiktoren und als Vergleichsgruppe die VE-Kohorte. Eine Diskrimination zwischen VE und *mild* VCI durch die LCN2-Konzentration im Liquor kann mit einer ROC-Analyse nicht signifikant evaluiert werden ($p = 0,093$). Mit einem J von 0,52, einem Cut-Off-Wert von 830 pg/ml kann die Gruppe der *major* VCI mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 69% von der VE-Gruppe unterschieden werden ($p = 0,000$, AUC: 0,863). Die ROC-Analyse zeigt, dass ab einer LCN2-Konzentration von 830 pg/ml im Liquor eine *major* VCI vorliegt. Mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 9 %, kann ab einer LCN2-Konzentration von 890 pg/ml im Liquor von einer MD im Vergleich zu einer VE ausgegangen werden ($p = 0,000$, AUC: 0,857). Ab einer Konzentration von 55,75 ng/ml mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 54 % liegt eine *mild* VCI vor ($p = 0,014$, AUC: 0,778). Ab einer LCN2-Konzentration im Plasma von 0,707 ng/ml liegt mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 9 %, bei einer zufriedenstellenden Diskriminationsfähigkeit ($p = 0,048$, AUC: 0,707) eine *major* VCI vor. Eine Diskrimination durch eine LCN2-Konzentration im Plasma zwischen MD und VE konnte nicht evaluiert werden ($p = 0,272$, AUC: 0,622).

Tabelle 14: ROC-Kurven innerhalb der diagnostischen Gruppenunterscheidung

Prädiktor	AUC	Sig.	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	J
Lipocalin-2 im Liquor [pg/ml]						
<i>mild</i> VCI	0,693	0,093	550	82%	38%	0,19
<i>major</i> VCI	0,863	0,000	830	83%	69%	0,52
MD	0,857	0,000	890	81%	69%	0,5
Lipocalin-2 im Plasma [ng/ml]						
<i>mild</i> VCI	0,778	0,014	55,75	94%	54%	0,49
<i>major</i> VCI	0,707	0,048	28,25	100%	9%	0,09
MD	0,622	0,272	26,00	95%	9%	0,04

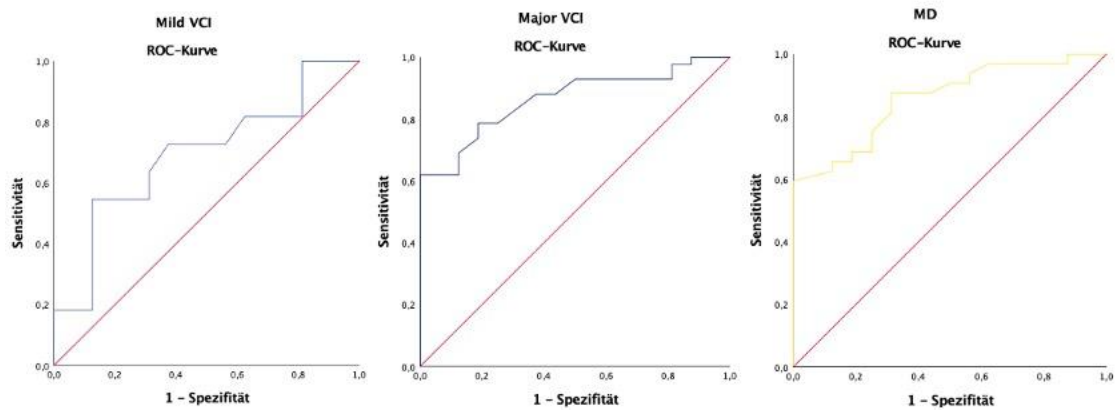


Abbildung 7: ROC-Kurven bezüglich der Vorhersage einer diagnostischen Gruppe durch LCN2-Liquor. Abgebildet sind die diagnostischen Gruppen (*mild/ major* VCI oder MD) verglichen mit dem Vorliegen einer VE durch die LCN2-Konzentration im Liquor [pg/ml].

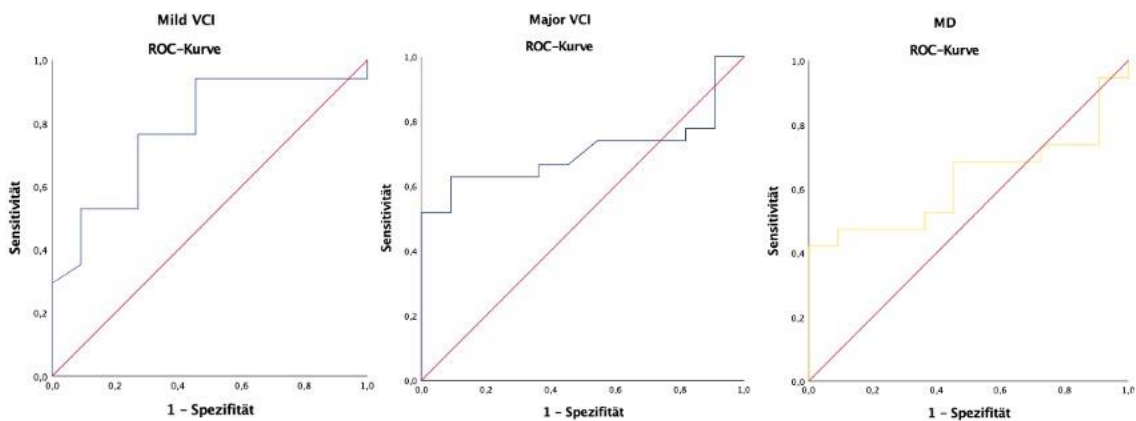


Abbildung 8: ROC-Kurven bezüglich der Vorhersage einer diagnostischen Gruppe durch LCN2-Plasma. Abgebildet sind die diagnostischen Gruppen (*mild/ major* VCI oder MD) verglichen mit dem Vorliegen einer VE durch die LCN2-Konzentration im Plasma [ng/ml].

3.2.4 LCN2-Konzentrationen innerhalb der ätiologischen VCI-Gruppen

Es konnte, auf Grund eines nicht signifikanten Regressionsmodelles auf keine Korrelation der LCN2-Konzentration im Liquor innerhalb der ätiologischen VCI-Gruppen geschlossen werden ($p = 0,294$). Eine weitere Regressionsanalyse, erreichte das gesetzte Signifikanzniveau ($p = 0,006$), zeigte aber keine signifikanten Korrelationen zwischen der LCN2-Konzentration im Plasma und den im Modell untersuchten unabhängigen Variablen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Regressor: Ätiologische VCI-Gruppen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,292		0,294	0,031
Regressor	B	SD*	T	Sig.
CID	-316,641	579,699	-0,546	0,589
Alter	12,346	24,961	0,495	0,624
Geschlecht	430,355	504,570	0,853	0,400
KD	1012,698	903,158	1,121	0,271
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	4,490		0,006	0,291
Regressor	B	SD*	T	Sig.
CID	9,882	44,963	0,220	0,828
Alter	0,941	1,296	0,726	0,473
Geschlecht	2,559	26,676	0,096	0,924
KD	115,030	81,930	1,404	0,171

Regression der LCN2-Konzentrationen innerhalb der ätiologischen VCI-Gruppen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.2.5 LCN2-Konzentrationen innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen

Weiterführend wurden, um LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen zu beleuchten, ebenfalls Regressionsmodelle durchgeführt. Es konnte, auf Grund des Überschreitens des gesetzten Signifikanzniveaus auf keine Korrelation der LCN2-Konzentration im Liquor ($p = 0,110$) oder Plasma ($p = 0,003$) innerhalb der ätiologischen Demenzgruppen geschlossen werden (Tabelle 16). Alle untersuchten Variablen scheiterten an dem Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Tabelle 16: Regressor: Demenzgruppen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,983		0,110	0,065
Regressor	B	SD*	T	Sig.
VD	523,023	318,565	1,642	0,107
Alter	13,415	16,595	0,808	0,423
Geschlecht	141,763	370,530	0,383	0,704
KD	714,256	644,525	1,108	0,273
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	5,006		0,003	0,308
Regressor	B	SD*	T	Sig.
VD	31,882	30,284	1,053	0,300
Alter	1,856	2,055	0,903	0,373
Geschlecht	-19,563	32,127	-0,609	0,547
KD	120,840	89,949	1,343	0,189

Regression der LCN2-Konzentrationen innerhalb der Demenzgruppen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.3 Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma

Innerhalb der Studienkohorten wurde Korrelation der LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma unter Berücksichtigung des QAlb untersucht (Tabelle 17 und Tabelle 18).

Innerhalb der VE-, *mild* VCI- und MD- und CID-Kohorte zeigte sich keine Korrelation der LCN2-Konzentration in Liquor und Plasma unter der Berücksichtigung des QAlb. In der major VCI-Kohorte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen LCN2-Liquor und LCN2-Plasma von 16,90 pg/ml mehr LCN2-Liquor pro ng/ml LCN2-Plasma ($p = 0,005$). In der SID-Kohorte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen LCN2-Liquor und LCN2-Plasma von 18,98 pg/ml mehr LCN2-Liquor pro ng/ml LCN2-Plasma ($p = 0,010$).

Tabelle 17: Korrelation der LCN2-Konzentrationen im Liquor und Plasma innerhalb der diagnostischen Subgruppen

LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der VE-Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	9,691		0,007	0,708
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	2,694	3,261	4,204	0,003
LCN2-Plasma	108,160	25,731	0,826	0,433
LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der <i>mild</i> VCI-Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	6,287		0,027	0,642
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	110,417	34,591	0,826	0,150
LCN2-Plasma	-0,714	3,480	-0,205	0,843
LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der <i>major</i> VCI-Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	23,486		0,000	0,854
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	167,247	57,916	2,888	0,020
LCN2-Plasma	16,905	4,398	3,844	0,005
LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der <i>MD</i> -Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	2,952		1,030	0,396
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	86,964	87,022	0,999	0,344
LCN2-Plasma	3,931	3,001	1,310	0,233

Regression der LCN2-Konzentrationen innerhalb der Demenzgruppen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 18: Korrelation der LCN2-Konzentrationen im Liquor und Plasma innerhalb der ätiologischen Subgruppen

LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der SID-Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	13,958		0,000	0,650
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	118,627	81,283	1,459	0,165
LCN2-Plasma	18,981	6,472	2,933	0,010
LCN2 im Liquor [pg/ml] innerhalb der CID-Kohorte				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	47,372		0,102	0,990
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	166,607	195,652	0,852	0,551
LCN2-Plasma	11,535	11,725	0,984	0,505

Regression der LCN2-Konzentrationen innerhalb der Demenzgruppen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.4 Assoziationen der LCN2-Konzentrationen mit klinischen Merkmalen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

Es wurden Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma mit klinischen Merkmalen innerhalb der Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen untersucht. Hierzu wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt, welche bilddiagnostische, neuropsychologische und liquorbasierte Variablen, sowie die definierten konstanten Variablen berücksichtigen.

3.4.1 Assoziationen mit bilddiagnostischen Merkmalen bei SID-Probanden

Signifikante Assoziationen der LCN2-Konzentrationen in Liquor oder Plasma mit bilddiagnostischen Merkmalen oder konstanten Variablen konnten innerhalb der SID-Probanden nicht ermittelt werden. Untersuchte Bildbefunde waren die gesamte ARWMC-Skala (Tabelle 19), periventriculäre Lokalisationen der ARWMC-Skala (Tabelle A7, Tabelle A8, Tabelle A9, Tabelle A10 und Tabelle A11) und die Anzahl der Lakunen (Tabelle 20).

Tabelle 19: Regressor: ARWMC-Skala bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,414		0,796	-0,108
Regressor	B	SD*	T	Sig.
ARWMC	-19,582	100,775	-0,194	0,848
KD	816,102	2440,182	0,334	0,742
Alter	17,333	35,793	0,484	0,633
Geschlecht	308,875	569,943	0,542	0,594
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,414		0,388	0,014
Regressor	B	SD	T	Sig.
ARWMC	-2,750	1,987	-1,384	0,181
KD	34,515	27,131	1,272	0,217
Alter	-0,339	0,953	-0,456	0,726
Geschlecht	7,970	15,486	0,515	0,612

Regression der LCN2-Konzentrationen und ARWMC-Skala bei SID-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 20: Regressor: Lakunen bei SID-Probenden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,235	0,915	-0,133	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Lakunen	0,378	93,047	0,004	0,997
KD	742,017	938,803	0,790	0,438
Alter	5,485	29,460	0,186	0,854
Geschlecht	330,745	526,526	0,628	0,536
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,549	0,221	0,075	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Lakunen	4,261	2,458	1,734	0,096
KD	36,515	26,064	1,401	0,175
Alter	-0,334	0,837	-0,399	0,693
Geschlecht	24,146	14,152	1,706	0,101

Regression der LCN2-Konzentrationen und Lakunen bei SID-Probenden.

3.4.2 Assoziationen mit neuropsychologischen Testergebnissen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma wurden auf Assoziationen mit CAMCOG *executiv*-, CAMCOG *memory*- und MMSE-Testergebnissen innerhalb der VE-, *mild* VCI- und *major* VCI-Kohorte untersucht (Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23).

Einen negativen Trend zeigte sich zwischen LCN2-Liquorkonzentrationen und CAMCOG *executiv*-Ergebnissen von 50,24 pg/ml mehr LCN2-Liquor pro Testpunkt ($p = 0,052$), sowie der LCN2-Plasmakonzentrationen und MMSE-Ergebnissen mit durchschnittlich 2,079 ng/ml mehr LCN2-Plasma pro Testpunkt ($p = 0,055$).

Es lagen signifikante Korrelationen zwischen LCN2-Konzentrationen und konstanten Variablen ohne Korrelationen mit neuropsychologischen Testergebnissen vor. Eine signifikante Assoziation herrscht zwischen steigendem Lebensalter und der LCN2-Liquorkonzentrationen vor ($p = 0,040$), ($p = 0,035$), sowie der LCN2-Plasmakonzentration und dem Vorliegen einer KD ($p = 0,014$), ($p = 0,013$), ($p = 0,005$).

Tabelle 21: Regressor: CAMCOG *executiv* bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	3,514	0,016	0,197	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
CAMCOG <i>executiv</i>	-50,240	25,006	-2,009	0,052
KD	220,443	702,254	0,314	0,755
Alter	18,899	8,868	2,131	0,040
Geschlecht	318,307	274,114	1,161	0,253
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	2,450	0,066	0,139	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>executiv</i>	-0,473	1,321	-0,358	0,723
KD	61,327	23,662	2,592	0,014
Alter	0,056	0,685	0,082	0,935
Geschlecht	13,865	13,272	1,045	0,304

Regression der LCN2-Konzentrationen und CAMCOG *executiv*-Testergebnissen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode

Tabelle 22: Regressor: CAMCOG *memory* bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	3,785	0,011	0,212	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
CAMCOG <i>memory</i>	-60,734	37,775	-1,608	0,116
KD	289,257	726,691	0,398	0,693
Alter	24,316	11,097	2,191	0,035
Geschlecht	348,322	286,879	1,214	0,232
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	2,446	0,066	0,138	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>memory</i>	-0,513	1,500	-0,342	0,735
KD	62,720	23,908	2,623	0,013
Alter	0,077	0,665	0,116	0,909
Geschlecht	14,758	13,248	1,114	0,274

Regression der LCN2-Konzentrationen und CAMCOG *memory*-Testergebnissen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Eine signifikant negative Korrelation zeigte sich zwischen der LCN2-Liquorkonzentration und MMSE-Ergebnissen ($F= 5,583$, $p = 0,001$). Erzielten Probanden einen Punkt mehr im MMSE, lag eine durchschnittlich um 60,33 pg/ml geringere LCN2-Liquorkonzentration vor ($p = 0,008$). Diese Analyse zeigt zudem, dass jedes zusätzliche Lebensjahr im Trend mit einem um 20,56 pg/ml höheren LCN2-Liquorkonzentration einher geht ($p = 0,075$). 29 % der LCN2-Liquor-Streuungen konnten durch das Alter und das MMSE-Ergebnis erklärt werden, dies entspricht nach Cohen einem starken Effekt ($f^2 = 0,41$).

Tabelle 23: Regressor: MMSE bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	5,583	0,001	0,289	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
MMSE	-60,333	21,707	-2,779	0,008
KD	464,422	658,919	0,705	0,485
Alter	20,560	11,23	1,827	0,075
Geschlecht	413,660	273,978	1,510	0,139
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	3,653	0,013	0,206	
Regressor	B	SD	T	Sig.
MMSE	-2,079	1,050	-1,981	0,055
KD	64,934	21,651	2,999	0,005
Alter	0,017	0,556	0,031	0,975
Geschlecht	11,571	11,306	1,023	0,313

Regression der LCN2-Konzentrationen und MMSE-Testergebnissen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.4.3 Assoziationen mit liquorbasierten Demenzmarkern bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

Innerhalb der VE-, *mild* VCI- und *major* VCI-Kohorte wurden die Konzentrationen von Tau [pg/ml], pTau [pg/ml], Aβ42 [pg/ml], sowie dem QAlb auf Assoziationen mit der LCN2-Konzentration untersucht (Tabelle 24, Tabelle 25, Tabelle 26 und Tabelle 27).

Eine signifikant positive Assoziation konnte zwischen der LCN2-Liquorkonzentration und der Tau-Konzentration ($F = 5,566$, $p = 0,001$), sowie dem QAlb ($F = 16,533$, $p = <0,001$) nachgewiesen werden.

Nahm die Tau-Konzentration um 1 pg/ml zu, war dies mit einer durchschnittlichen Zunahme der LCN2-Liquorkonzentration von 1,654 pg/ml verbunden ($p = 0,003$). Diese Analyse zeigte zusätzlich einen positiven Trend von durchschnittlich 21,67 pg/ml mehr LCN2 im Liquor pro Lebensjahr ($p=0,095$). Durch die Tau-Konzentration und das Alter lassen sich in dieser Analyse 26% der LCN2-Liquor-Streuungen erklären. Dies entspricht nach Cohen einem starken Effekt ($f^2 = 0,35$).

Tabelle 24: Regressor: Tau-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	5,566	0,001	0,264	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Tau	1,654	0,529	3,127	0,003
KD	436,021	412,559	1,057	0,296
Alter	21,675	12,704	1,706	0,095
Geschlecht	222,456	293,918	0,757	0,453
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	6,722	<0,001	0,342	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Tau	0,080	0,117	0,688	0,495
KD	123,580	78,142	1,581	0,122
Alter	0,245	0,548	0,488	0,657
Geschlecht	-3,441	21,509	0,160	0,874

Regression der LCN2- und Tau-Konzentrationen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen.

Stieg der QAlb um einen Wertepunkt, nahm die LCN2-Liquorkonzentration um 157,421 pg/ml zu ($p = <0,001$). In dieser Regression zeigt sich eine signifikante Assoziation mit dem zunehmenden Lebensalter der Probanden ($p = 0,017$). Pro Lebensalter steigt die LCN2-Liquorkonzentration um 22,170 pg/ml. Es können 57 % der LCN2-Liquor-Streuungen durch das Lebensalter und dem QAlb erklärt werden. Nach Cohen entspricht dies einem starken Effekt ($f^2 = 1,32$).

Ein positiver Trend zeigt sich zwischen der LCN2-Liquor- und pTau-Konzentration mit 22,33 pg/ml mehr pTau pro zusätzlichem pg/ml LCN2 im Liquor ($p = 0,051$). Signifikante Korrelationen mit konstanten Variablen, ohne Assoziationen zu Demenzmarkern zeigt die LCN2-Liquorkonzentration mit steigendem Lebensalter ($p = 0,007$) und die LCN2-Plasmakonzentration mit dem Vorliegen einer KD ($p = 0,008$), ($p = 0,004$), ($p = 0,040$).

Tabelle 25: Regressor: pTau-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	4,234	0,005	0,269	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
pTau	22,331	11,127	2,007	0,051
KD	986,747	649.393	1,519	0,135
Alter	21,085	15,092	1,397	0,169
Geschlecht	166,499	324,995	0,512	0,611
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	2,786	0,040	0,142	
Regressor	B	SD	T	Sig.
pTau	0,280	0,359	0,779	0,441
KD	61,820	22,084	2,799	0,008
Alter	0,009	0,569	0,016	0,987
Geschlecht	11,600	11,409	1,017	0,316

Regression der LCN2- und pTau-Konzentrationen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Stieg der QAlb um einen Wertepunkt, nahm die LCN2-Liquorkonzentration um 157,421 pg/ml zu ($p = <0,001$). In dieser Regression zeigt sich eine signifikante Assoziation mit dem zunehmenden Lebensalter der Probanden ($p = 0,017$). Pro Lebensalter steigt die LCN2-Liquorkonzentration um 22,170 pg/ml. Es können 57% der LCN2-Liquor-Streuungen durch das Lebensalter und dem QAlb erklärt werden. Nach Cohen entspricht dies einem starken Effekt ($f^2 = 1,32$).

Ein positiver Trend zeigt sich zwischen der LCN2-Liquor- und pTau-Konzentration mit 22,33 pg/ml mehr pTau pro zusätzlichem pg/ml LCN2 im Liquor ($p = 0,051$). Signifikante Korrelationen mit konstanten Variablen, ohne Assoziationen zu Demenzmarkern zeigt die LCN2-Liquorkonzentration mit steigendem Lebensalter ($p = 0,007$) und die LCN2-Plasmakonzentration mit dem Vorliegen einer KD ($p = 0,008$), ($p = 0,004$), ($p = 0,040$).

Tabelle 26: Regressor: A β 42-Konzentration bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	4,065	0,007	0,200	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
A β 42	-1,062	0,656	-1,619	0,112
KD	896,634	691,199	1,297	0,201
Alter	36,111	12,720	2,839	0,007
Geschlecht	250,993	323,136	0,777	0,441
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	3,412	0,018	0,187	
Regressor	B	SD	T	Sig.
A β 42	0,018	0,029	0,909	0,369
KD	65,799	21,284	3,091	0,004
Alter	0,000	0,517	0,000	1
Geschlecht	13,193	11,287	1.169	0,250

Regression der LCN2- und A β 42-Konzentrationen bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 27: Regressor: Albumin-Quotient bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	16,533	<0,001	0,575	
Regressor	B	SD	T	Sig.
QAlb	157,421	22,888	6,878	<0,001
KD	296,530	309,380	0,958	0,343
Alter	22,170	8,876	2,498	0,017
Geschlecht	-137,037	211,964	-0,647	0,521
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,707	0,170	0,066	
Regressor	B	SD	T	Sig.
QAlb	-0,240	1,884	-0,128	0,899
KD	61,645	28,951	2,129	0,040
Alter	0,273	0,586	0,466	0,644
Geschlecht	10,648	12,335	0,863	0,394

Regression der LCN2-Konzentrationen und QAlb bei Probanden mit rein zerebrovaskulären Läsionen.

3.5 Assoziationen der LCN2-Konzentrationen bei MD-Probanden mit klinischen Merkmalen

Im Folgenden sollen Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma mit klinischen bilddiagnostischen, neuropsychologischen und laborchemischen Merkmalen innerhalb MD-Probanden evaluiert werden. Die statistischen Analysen erfolgten unter Berücksichtigung möglicher konstanter Störvariablen dem Alter, das Geschlecht und dem Vorliegen einer KD.

3.5.1 Assoziationen mit bilddiagnostischen Merkmalen bei MD-Probanden

Alle, in dieser Studie untersuchten bilddiagnostischen Merkmale zeigten keine signifikanten Korrelationen mit LCN2-Konzentrationen in Liquor oder Plasma innerhalb der MD-Probanden. Untersuchte bilddiagnostischen Variablen waren: die gesamte ARWMC-Skala (Tabelle 28), die periventrikulären Lokalisationen nach der ARWMC-Skala (Tabelle A12, Tabelle A13, Tabelle A14, Tabelle A15 und Tabelle A16) und die Anzahl ermittelter Lakunen

(Tabelle 29). Signifikante Korrelationen der LCN2-Konzentrationen und eingeschlossenen konstanten Variablen konnten nicht ermittelt werden.

Tabelle 28: Regressor: ARWMC-Skala bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,351	0,288	0,058	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
ARWMC	60,079	56,360	1,066	0,300
KD	743,601	1166,452	0,637	0,531
Alter	-4,217	19,760	-0,213	0,833
Geschlecht	-348,543	587,279	-0,593	0,560
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,229	0,350	0,054	
Regressor	B	SD	T	Sig.
ARWMC	1,414	3,532	0,400	0,696
KD	54,725	45,768	1,196	0,255
Alter	2,265	1,421	1,593	0,137
Geschlecht	-29,375	39,317	-0,747	0,469

Regression der LCN2-Konzentrationen und ARWMC-Skala bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 29: Regressor: Lakunen bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,798	0,549	-0,053	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Lakunen	44,798	137,678	0,325	0,750
KD	591,032	511,730	1,155	0,271
Alter	8,579	19,879	0,432	0,674
Geschlecht	-489,786	460,232	-1,064	0,308
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,930	0,484	-0,020	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Lakunen	3,179	10,417	0,305	0,766
KD	48,791	49,682	0,982	0,349
Alter	1,971	1,452	1,358	0,204
Geschlecht	-27,655	38,210	-0,724	0,486

Regression der LCN2-Konzentrationen und Lakunenanzahl bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.5.2 Assoziationen mit neuropsychologischen Testergebnissen bei MD-Probanden

Durch eine zu geringe Voraussagekraft der Variable „KD“ wird diese aus den Regressionsanalysen CAMCOG *executiv* und *memory* ausgeschlossen. Dem Vorliegen einer KD kann keine Aussagekraft über die LCN2-Konzentration in diesen Analysen nachgewiesen werden (Tabelle 30, Tabelle 31 und Tabelle 32).

Die durchgeführten statistischen Analysen zeigten keine weiteren Assoziationen der LCN2-Konzentration mit CAMCOG *executiv* -, CAMCOG *memory*-Ergebnissen oder konstanten Variablen.

Tabelle 30: Regressor: CAMCOG *executiv* bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,580	0,639	-0,092	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>executiv</i>	-1,545	33,676	-0,046	0,964
Alter	-23,744	23,651	-1,004	0,335
Geschlecht	227,677	408,863	0,557	0,558
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,861	0,254	0,528	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>executiv</i>	0,272	5,364	0,051	0,962
Alter	3,486	2,652	1,314	0,246
Geschlecht	51,674	41,962	1,231	0,273

Regression der LCN2-Konzentrationen und CAMCOG-*executiv*-Ergebnissen bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 31: Regressor: CAMCOG *memory* bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,705	0,567	-0,063	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>memory</i>	-16,156	28,127	-0,574	0,576
Alter	-29,592	25,215	-1,174	0,263
Geschlecht	294,054	415,933	0707	0,493
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	2,126	0,215	0,297	
Regressor	B	SD	T	Sig.
CAMCOG <i>memory</i>	-1,455	2,365	-0,615	0,565
Alter	3,447	2,558	1,348	0,236
Geschlecht	51,810	39,691	1,305	0,249

Regression der LCN2-Konzentrationen und CAMCOG-*memory*-Ergebnissen bei MD-Probanden.

Eine signifikante Korrelation zeigt die Regression von LCN2-Plasma und MMSE-Ergebnissen ($F = 5,975$, $p = 0,008$). Mit jedem zusätzlich erzielten Punkt im MMSE-Test, sinkt die LCN2-Plasmakonzentration um durchschnittlich 2,98 ng/ml ($p = 0,043$). Eine positive Assoziation von 4,179 ng/ml mehr LCN2-Plasma pro Lebensalter liegt vor ($p=0,006$). Es lassen sich ca. 57 % der LCN2-Plasma-Streuung durch das Alter und dem MMSE-Ergebnis erklären. Nach Cohen entspricht dies einem starken Effekt ($f^2 = 1,32$).

Tabelle 32: Regressor: MMSE bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,245	0,337	0,052	
Regressor	B	SD	T	Sig.
MMSE	-28,067	22,432	-1,251	0,231
KD	-1537,170	764,475	-2,011	0,064
Alter	-29,262	24,544	-1,192	0,253
Geschlecht	201,078	386,084	0,521	0,611
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	5,975	0,008	0,570	
Regressor	B	SD	T	Sig.
MMSE	-2,984	1,306	-2,284	0,043
KD	1,952	39,446	0,049	0,961
Alter	4,179	1,220	3,426	0,006
Geschlecht	25,490	21,951	1,161	0,270

Regression der LCN2-Konzentrationen und MMSE-Ergebnissen bei MD-Probanden.

3.5.3 Assoziationen mit liquorbasierten Demenzmarkern bei MD-Probanden

Innerhalb der MD-Kohorte wurden die Konzentrationen von Tau [pg/ml], pTau [pg/ml], A β 42 [pg/ml], sowie dem QAlb auf Assoziationen mit der LCN2-Konzentration untersucht (Tabelle 33, Tabelle 34, Tabelle 35 und Tabelle 36).

Eine signifikante Assoziation, mit der LCN2-Liquorkonzentration konnte dem QAlb nachgewiesen werden ($F = 4,363$, $p = 0,015$). Steigt der QAlb um einen Wertepunkt, nimmt die LCN2-Liquorkonzentration um 157,887 pg/ml zu ($p = 0,001$). Einen positiven Trend zeigt in dieser Analyse das Vorliegen einer KD mit durchschnittlich 879,122 pg/ml mehr LCN2-Liquor ($p = 0,095$). Es lassen sich ca. 43 % der LCN2-Liquor-Streuung durch den QAlb und das Vorliegen einer KD erklären. Nach Cohen entspricht dies einem starken Effekt ($f^2 = 0,69$). Als Trend konnte in einer Regression eine Zunahme der LCN2-Plasmakonzentration mit steigendem Lebensalter nachgewiesen werden ($p = 0,066$). Pro Altersjahr liegen durchschnittlich 3,915 ng/ml mehr LCN2-Plasma vor ($p = 0,038$). Regressionsmodelle, welche LCN2-Liquorkonzentrationen unter Berücksichtigung der konstanten Variablen auf

Assoziationen mit Tau-, pTau-, sowie A β 42-Konzentrationen untersuchen, zeigen keine Signifikanz.

Tabelle 33: Regressor: Tau-Konzentration bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,899	0,478	-0,013	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Tau	0,468	0,576	0,814	0,423
KD	284,560	620,120	0,459	0,650
Alter	5,565	18,032	0,309	0,760
Geschlecht	-428,104	464,694	-0,921	0,365
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,095	0,397	0,021	
Regressor	B	SD	T	Sig.
Tau	0,032	0,054	0,588	0,566
KD	49,000	43,064	1,138	0,274
Alter	1,712	1,301	1,316	0,209
Geschlecht	-21,310	34,388	-0,620	0,545

Regression der LCN2- und Tau-Konzentrationen bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 34: Regressor: pTau-Konzentration bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,716	0,588	-0,038	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
pTau	0,117	3,353	0,035	0,972
KD	483,355	582,127	0,830	0,414
Alter	6,595	18,426	0,358	0,723
Geschlecht	-545,826	453,064	-1,205	0,239
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,298	0,318	0,062	
Regressor	B	SD	T	Sig.
pTau	-0,351	0,355	-0,990	0,339
KD	48,054	42,156	1,140	0,273
Alter	2,050	1,278	1,605	0,131
Geschlecht	-19,793	33,257	-0,592	0,564

Regression der LCN2- und pTau-Konzentrationen bei MD-Probanden *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 35: Regressor: A β 42-Konzentration bei MD-Probanden.

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	0,900	0,478	-0,013	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
A β 42	-0,521	0,639	-0,816	0,422
KD	423,745	515,505	0,736	0,468
Alter	9,024	18,259	0,494	0,625
Geschlecht	-571,254	441,200	-1,295	0,206
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	1,202	0,353	0,043	
Regressor	B	SD	T	Sig.
A β 42	-0,037	0,044	-0,824	0,424
KD	42,904	43,403	0,989	0,340
Alter	1,778	1,273	1,397	0,184
Geschlecht	-16,989	33,885	-0,501	0,624

Regression der LCN2- und A β 42-Konzentrationen bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle 36: Regressor: Albumin-Quotient bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	4,363	0,015	0,415	
Regressor	B	SD*	T	Sig.
QAlb	157,887	40,655	3,884	0,001
KD	879,122	493,221	1,782	0,095
Alter	14,167	20,888	0,678	0,508
Geschlecht	-116,975	358,723	-0,326	0,749
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F	Sig.	Korr. R ²	
	3,123	0,066	0,378	
Regressor	B	SD	T	Sig.
QAlb	1,988	3,120	0,637	0,538
KD	-29,846	50,965	0,637	0,538
Alter	3,915	1,636	2,393	0,038
Geschlecht	43,402	29,770	1,458	0,176

Regression der LCN2-Konzentration und QAlb bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

3.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurden LCN2-Konzentrationsunterschiede innerhalb der verschiedenen ätiologischen und diagnostischen VCI-Subtypen analysiert (Tabelle 37). In allen Analysen wurden die Störvariablen Alter, das Vorliegen einer KD und das Geschlecht beachtet.

Es konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten LCN2-Konzentrationsunterschiede in Liquor oder Plasma der *mild* VCI-Probanden im Vergleich zu VE-Probanden vorlagen. Signifikant mehr LCN2 konnte in Liquor und Plasma von *major* VCI-Probanden im Vergleich zu VE-Probanden gemessen werden. MD-Probanden hatten in dieser Studie eine signifikant höhere LCN2-Liquorkonzentration verglichen mit VE-Probanden. Konzentrationsunterschiede der LCN2-Plasmakonzentration konnten zwischen VE- und MD-Probanden nicht ermittelt werden. Die Gruppen der CID und SID bzw. die Gruppen MD und VD unterschieden sich weder in der LCN2-Plasma- noch in der LCN2-Liquorkonzentration voneinander.

Tabelle 37: Regressionsergebnisse bezüglich der LCN2-Konzentrationen und Subgruppen

Gruppe	Vergleichsgruppe	LCN2-Liquor	LCN2-Plasma
mild VCI	VE	/	/
Major VCI	VE	VE < Major VCI	VE < Major VCI
MD	VE	VE < MD	/
CID	SID	/	/
VD	MD	/	/

/=keine signifikanten Unterschiede. In den durchgeführten Regressionsanalysen wurden die Störvariablen Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer KD berücksichtigt.

Durchgeführte ROC-Analysen zeigten, dass es durch LCN2-Liquor VD- und MD-Probanden von VE-Patienten unterschieden werden können. Durch LCN2-Plasma ist es möglich *mild* VCI- und VD-Probanden von VE-Probanden zu unterscheiden (Tabelle 14).

Weiterhin wurde die LCN2-Konzentration in Liquor und Plasma innerhalb der vaskulären und mischdementiellen Ätiologie aus Assoziationen mit klinischen Merkmalen untersucht (Tabelle 38).

Es konnte innerhalb der Studienkohorten keine signifikante Korrelation der LCN2-Konzentrationen mit den berücksichtigten bilddiagnostischen Merkmalen festgestellt werden. Regressionsanalysen zeigten einen negativen Trend der CAMCOG *executiv*-Testergebnisse und der LCN2-Liquorkonzentration bei Probanden mit rein vaskulär bedingten Neuropathologien. Weitere Analysen zeigten jedoch keine weiteren Assoziationen der LCN2-Konzentrationen und CAMCOG *executiv*- oder CAMCOG *memory*-Testergebnissen. Es zeigten sich signifikant negative Korrelationen der MMSE-Testergebnisse mit den LCN2-Liquorkonzentrationen der neurovaskulär erkrankten Probanden, sowie mit den LCN2-Plasmakonzentrationen bei neurovaskulär und mischdementiell erkrankten Probanden. Bei neurovaskulär erkrankten Probanden konnte eine signifikant positive Assoziation zwischen Tau und LCN2-Liquor, bzw. ein positiver Trend zwischen pTau und LCN2-Liquor ermittelt werden. Während keine Assoziation des Aβ42 mit LCN2-Liquor ermittelt werden konnte, zeigten in diese Studie neurovaskulär und mischdementiell erkrankten Probanden eine positive Korrelation des QAlb mit LCN2-Liquor. Keine Assoziation konnte zwischen den berücksichtigten Biomarkern und der LCN2-Plasmakonzentration ermittelt werden.

Tabelle 38: Regressionsergebnisse bezüglich der LCN2-Konzentrationen und klinischen Merkmale

LCN2-Liquorkonzentration			LCN2-Plasmakonzentration		
Ätiologie			Ätiologie		
Unabhängige Variable	vaskulär	gemischt	vaskulär	gemischt	
ARWMC gesamt	/	/	/	/	
AWRMC separat	/	/	/	/	
Lakunen Anzahl	/	/	/	/	
CAMCOG <i>executiv</i>	(↓)	/	/	/	
CAMCOG <i>memory</i>	/	/	/	/	
MMSE	↓	/	↓	↓	
Tau	↑	/	/	/	
pTau	(↑)	/	/	/	
Aβ42	/	/	/	/	
Albumratio	↑	↑	/	/	

/=keine signifikante Assoziation der unabhängigen Variablen. ()= keine signifikanter Zusammenhang, jedoch eine deutliche Tendenz (p=0.05 bis p=0.1. In den durchgeführten Regressionsanalysen wurden die Störvariablen: Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer KD berücksichtigt.

4 Diskussion

4.1 Hintergrund der VD-Diagnostik

Ziel dieser Arbeit war es, LCN2 in Plasma und Liquor als potenziellen Biomarker innerhalb verschiedener diagnostischer und ätiologischer VCI-Subgruppen zu evaluieren sowie die LCN2-Konzentration auf Assoziationen bzw. Korrelationen mit verschiedenen diagnostischen und klinischen Merkmalen zu untersuchen. Die VD gilt nach der AD als zweithäufigste Ursache eines demenziellen Syndroms, welches eine Erkrankung mit prognostiziert steigender Inzidenz darstellt (Román 2002; Goerden et al. 2019). Diagnostiziert wird eine VD durch sogenannten NINDS-AIREN-Kriterien, welche über anamnestische und bilddiagnostische neurovaskuläre Befundkonstellationen eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer VD ermitteln (Román et al. 1993). Die vielschichtige Symptomatik der VD, eine Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen und möglichen Mischformen mit verschiedenen neurovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen, sowie das Fehlen suffizienter Biomarker erschweren die Diagnostik einer VD (Pohjasvaara et al. 2000; Pernecky et al. 2016). Durch eine fehlende zufriedenstellende Diagnostik wird die Inzidenz der VD möglicherweise nicht nur als falsch niedrig eingeschätzt, auch könnte durch eine frühzeitige Diagnostik eine präventive Therapie ermöglicht werden und somit die Prognose der Betroffenen entscheidend beeinflusst werden. In der bekannten Literatur wird diskutiert, dass WML und andere bilddiagnostisch sichtbare Läsionen nicht immer mit dem Grad des kognitiven Defizits korrelieren (Kim et al. 2012; Llorens et al. 2020a). Ein Biomarker würde hier die VD-Diagnostik objektivieren. In den letzten Jahren wurden mögliche Marker wie der QAlb, Neurofilament Light und die Matrix-Metalloproteinase für VD diskutiert, doch zeigten diese Marker keine zufriedenstellende diagnostische Genauigkeit und erfuhren keine klinische Etablierung (Bjerke et al. 2011; Skillbäck et al. 2017; Skrobot et al. 2017; Zerr et al. 2018). Im Jahr 2020 wurde durch die Arbeit „*Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia*“ LCN2 als potentieller Biomarker für VCI durch eine umfassende klinische Studie vorgestellt (Llorens et al. 2020a). LCN2 zählt durch seine pathophysiologischen Eigenschaften, bezogen auf Ischämien und Entzündungsprozessen in verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen als nennenswerter potenzieller Biomarker und wird als prädiktiver Biomarker für AD, aber auch Multiple Sklerose diskutiert (Choi et al. 2011; Song und Kim 2018, Bawa et al. 2020). Bezogen auf die VD-Diagnostik, konnte gezeigt werden, dass nicht nur ein positiver Zusammenhang zwischen der LCN2-Konzentration im Liquor und dem Krankheitsstadium, ätiologischen VCI-Subgruppen, sowie bekannten liquorbasierten Biomarkern besteht, sondern auch eine Abgrenzung von VD durch die LCN2-Konzentration im Liquor und Plasma zu AD möglich ist (Llorens et al. 2020a; Hermann et al. 2022). Jedoch lassen diese Daten nur einen eingeschränkten Rückschluss auf die klinische Nutzbarkeit von LCN2 als Biomarker bei VD und VCI-Subgruppen zu. Um den möglichen klinischen Einsatz und die Aussagekraft von LCN2 bei neurovaskulären Erkrankungen weitergehend zu

verstehen, wurden in dieser Arbeit systematisch alle bekannten VCI-Subgruppen und eine Vielzahl klinisch etablierter Diagnostikmerkmale auf Assoziationen mit LCN2 untersucht. Alle Analysen fanden erstmals unter Berücksichtigung festgelegter klinisch relevanter Störvariablen statt, um eine möglichst Praxis reale Performance von LCN2 als potenziellen Biomarker zu beobachten.

4.1.1 LCN2 innerhalb verschiedener diagnostischer und ätiologischer zerebrovaskulärer Subgruppen

Um die Qualität von LCN2 als standardisierten Biomarker zu beurteilen, wurden Probandendaten aus laufenden Studien eingeschlossen und zusätzliche Probanden aus dem Studienpool der Demenzforschungsgruppe an der UMG rekrutiert. Für diese Studie neugemessene LCN2-Plasmakonzentrationen wurden mit bereits vorabermittelten Plasmakonzentrationen verglichen. Dabei unterschieden sich neugemessene Konzentrationen nicht signifikant von bereits vorab ermittelten Konzentrationen. Hinsichtlich einer Assoziation mit verschiedenen Subgruppen der vaskulär bedingten kognitiven Einschränkung wurden, unter Berücksichtigung definierter konstanter Variablen multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Untersuchungen innerhalb der Gruppen zeigten eine signifikant erhöhte LCN2-Liquorkonzentration bei *major* VCI- (um 1307,18 pg/ml), sowie MD-Probanden /um 762,28 pg/ml) verglichen mit VE-Probanden. ROC-Analysen für die LCN2-Liquorkonzentration zeigten eine gute Diskriminationsfähigkeit gegenüber einer VE für das Vorliegen einer *major* VCI (AUC 0,863) und eine einer MD (AUC 0,857). Es ist bereits bekannt, dass es zu einer Erhöhung von LCN2 im Liquor und Plasma bei Patienten mit einer VD im Vergleich zu kognitiv Unbeeinträchtigten oder Patienten mit einer anderen Demenzformen, wie bspw. einer AD kommt (Kim et al. 2017; Llorens et al. 2020a; Hermann et al. 2022). Reproduzierbar durch diese Studie kann gezeigt werden, dass ein höherer LCN2-Liquor bei Probanden mit einer *major* VCI vorliegt als bei VE- oder *mild* VCI-Betroffenen (Llorens et al. 2020a). Ergänzend waren LCN2-Plasmakonzentrationen um 34,22 ng/ml bei *major* VCI-Probanden im Vergleich zu VE-Probanden im Trend erhöht ($p = 0,059$). ROC-Analysen für die LCN2-Plasmakonzentration diskriminierten signifikant, verglichen mit dem Vorliegen einer VE das Vorliegen einer *mild* VCI (AUC 0,778) bzw. einer *major* VCI (AUC 0,707). Dies ist unseres Wissens nach die erste statische Evaluation von LCN2-Plasmakonzentrationen innerhalb diagnostischer VCI-Subgruppen in Vergleich zu VE-Probanden ohne kognitives Defizit.

In dieser Studie zeigen sich signifikante Altersunterschiede innerhalb der diagnostischen Gruppen und auch eine Zunahme der LCN2-Plasmakonzentration um 1,54 ng/ml pro Lebensalter. Um auszuschließen, dass das zunehmende Alter der Probanden das Ergebnis verzerrt hat, könnten erneute Analysen mit diagnostischen Subgruppen der Probandenkohorten ohne signifikante Altersunterschiede durchgeführt werden, da auch vorangegangene Studien eine LCN2-Konzentrationsanstieg mit zunehmendem Lebensalter beobachtet haben (Dekens et al. 2021).

Die zerebrovaskulären Subgruppen SID und CID bzw. MD und VD, zeigten wie in vorherigen Studien, ähnliche LCN2-Liquorkonzentrationen (Llorens et al. 2020a). Auch konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied des LCN2-Plasmas innerhalb der ätiologischen Subtypen SID und CID bzw. MD und VD nachgewiesen werden. Der in dieser Studie beobachtet singuläre Konzentrationsanstieg von LCN2 im Liquor spricht für eine zentrale Lokalisation der LCN2-Synthese am ehesten im Rahmen zerebrovaskulärer Prozesse. Hätte eine singuläre Erhöhung der LCN2-Plasmakonzentration in einer der Probandengruppen beobachtet werden können, hätte dies für eine, in der Studie nicht berücksichtigte Störvariable gesprochen und somit die Validität der Ergebnisse angezweifelt.

4.1.2 Korrelationen von LCN2-Konzentrationen in Plasma und Liquor mit klinischen Merkmalen

Durch multivariable Regressionsanalysen wurde die LCN2-Konzentration in Liquor und Plasma auf Korrelationen, innerhalb verschiedener pathophysiologischer Ätiologien mit neuropsychologischen, bilddiagnostischen und laborchemischen Merkmalen geprüft.

Es konnten innerhalb der SID- und MD-Probanden keine signifikanten Korrelationen der LCN2-Konzentration und den untersuchten bilddiagnostischen Markern wie der Gesamtpunktzahl der ARWMC-Skala, Teilpunkten der ARWMC-Skala oder ermittelten Anzahlen von Lakunen in dieser Studie nachgewiesen werden. In vorangegangenen Studien konnte eine Assoziation von bilddiagnostischen Merkmalen zwar bei Probanden mit zerebrovaskulären Läsionen und LCN2-Liquorkonzentrationen nachgewiesen werden (Llorens et al. 2020a), jedoch nicht bei AD-Probanden und LCN2-Plasmakonzentrationen (Hermann et al. 2022). Eine fehlende Korrelation der bilddiagnostischen Merkmale und LCN2-Konzentrationen, bei signifikant negativer Korrelation mit neuropsychologischen Tests (siehe unten) innerhalb der SID-Probanden könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch LCN2 zwar die Prozesse die zu einer Demenz beitragen erfasst werden sich diese Prozesse jedoch nicht durch ein MRT abbilden lassen. Dies impliziert eine hohe Sensitivität von LCN2 verglichen zu den genutzten bilddiagnostischen Markern. Bereits frühere Studien diskutieren, dass WML zwar ein Merkmal der VCI sind, deren Pathogenese jedoch nicht in ihrer Gänze bilddiagnostisch widerspiegeln, da eine Korrelation zwischen WML und kognitivem Defizit häufig schwach ist (Garde et al. 2000; Schmidt et al. 2002; Gouw et al. 2011; Lange et al. 2017).

Eine fehlende Korrelation bei MD-Probanden von LCN2-Konzentration und Bilddiagnostik könnte auf die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen in dieser Gruppe (zerebrovaskulär plus primär neurodegenerativ) zurückzuführen sein, welche möglicherweise gegenläufige Zusammenhänge mit LCN2-Konzentrationen in biologischen Flüssigkeiten aufweisen (Llorens et al. 2020a; Hermann et al. 2022).

Während vorangegangene Studien bei VCI erhöhte LCN2-Konzentrationen in Plasma und Liquor gemessen hatten, zeigte sich bei AD-Probanden eine Erniedrigung der LCN2-

Konzentration in Liquor und Plasma (Hermann et al. 2022). Die Gründe für diese LCN2-*down*-Regulation bei AD sind noch nicht vollständig ergründet, jedoch werden verschiedene sekundäre Mechanismen der fortgeschrittenen AD hierfür diskutiert. So zeigen präklinische und milde Alzheimerformen keine Assoziation der LCN2-Konzentration mit Gedächtnisstörungen oder exekutiven Funktionsverlusten (Eruysal et al. 2019; Bawa et al. 2020). Und auch konnte einem LCN2-Mangel keine Korrelation mit der AD-Pathogenese nachgewiesen werden (Mesquita et al. 2014). Daher könnte auf Grund der in der Literatur beschriebenen, jedoch in dieser Studie nicht reproduzierbaren Korrelation von LCN2 und bilddiagnostischen Merkmalen, über einen, die vaskuläre Pathologie überwiegenden Anteil an neurodegenerativen Prozessen der MD-Probanden diskutiert werden. Dies würde bedeuten, dass der Anteil der vaskulären Pathologie an der Mischdemenz so viel kleiner im Vergleich zu dem Anteil der AD-Komponente ist, dass die neurovaskulär bedingte LCN2-Zunahme von der neurodegenerativbedingten LCN2-Abnahme überwogen wird.

Weiter wurden neuropsychologische Testergebnisse mit den LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma auf Korrelationen untersucht. Pro zusätzlich erzielten Punkt in den neuropsychologischen Testungen der zerebrovaskulär Betroffenen, korreliert das CAMCOG *executiv* Testergebnis, im Trend mit einer Abnahme des LCN2-Liquors von durchschnittlich 50,24 pg/ml ($p = 0,052$). MMSE-Testergebnis und LCN2-Liquor korrelieren signifikant mit einer Abnahme von 60,33 pg/ml ($p = 0,008$) innerhalb der VCI-Probanden. LCN2-Plasma korreliert im Trend negativ mit den MMSE-Testergebnissen der VCI-Probanden um 2,08 ng/ml ($p = 0,055$) und signifikant negativ mit den MMSE-Testergebnissen der MD-Probanden 2,984 ng/ml ($p = 0,043$). Die Ergebnisse bezüglich der VCI-Probanden decken sich mit bekannten Daten vorangegangener Studien (Llorens et al. 2020a) und ergänzen diese um Hinweise, dass die Assoziation von kognitiven Defiziten und erhöhten Liquor-LCN2 Konzentrationen eher mit Einschränkung der exekutiven Funktionen als mit eingeschränkter Gedächtnisleistung besteht. Weiterführende Untersuchungen könnten vor dem Hintergrund, dass insbesondere exekutive Funktionen bei einer VD als beeinträchtigt gelten (Cechetto und Weishaupt 2017), Testungen zur weiteren Differenzierung der exekutiven Funktionen untersuchen. Beispielsweise Korrelationsuntersuchungen mit Trail-Making-Tests. Auch könnte anstelle der MMSE-Testergebnisse Montreal Cognitive-Assessments (MOCA-Testungen) berücksichtigt werden, da dieser als sensitiver gegenüber exekutiven Dysfunktionen gilt (Fu et al. 2017). Desweiteren stützen diese Daten die oben beschriebene Hypothese der LCN2-*down*-Regulation bei AD (Hermann et al. 2022). Die zentrale Runterregulation der LCN2-Konzentration erklärt die fehlende Korrelation des kognitiven Defizites und des LCN2-Liquor innerhalb der MD-Patienten. Peripher, im Plasma ist dieser Effekt nicht zu beobachten, so ist die Korrelation des LCN2-Plasmas mit den MMSE-Ergebnissen der MD-Probanden zu erklären.

In weiterführenden Analysen wurden Assoziationen der LCN2-Konzentration und liquorbasierten Biomarkern untersucht. Die positive Korrelation von LCN2 und Tau, lässt

auf einen Zusammenhang von LCN2 und neuronalem Schaden schließen (Delacourte und Buée 2000). Da bei MD-Probanden diese Assoziation nicht nachzuweisen ist, könnte daraus folgen, dass der Zusammenhang zwischen LCN2 und neuronalem Schaden schwächer als bei zerebrovaskulär Geschädigten ist. Möglich ist auch, dass die gegenläufige *down*-Regulationen von LCN2 bei AD-Probanden (siehe oben) dazu führt, dass bei MD-Probanden keine Zusammenhang von LCN2 und Tau bzw. pTau identifiziert werden kann (Hermann et al. 2022). Währenddessen zeigt pTau bei rein zerebrovaskulären Probanden aufgrund physiologischer Alterungsprozesse und einer möglichen Assoziation mit dem gesamten Tau eine deutliche positive Tendenz ($p = 0.051$) (Crary et al. 2014; Kovacs et al. 2016). Pro Wertepunkt der QAlb steigt die LCN2-Liquorkonzentration um 157,421 pg/ml. Eine Zunahme der LCN2-Liquorkonzentration ist mit dem Vorliegen einer VD assoziiert (Llorens et al. 2020a), welche auf Grund ihrer Pathophysiologie mit einer dysfunktionalen BBB und somit mit einem Anstieg des QAlb korreliert (Lee et al. 2006; Musaeus et al. 2020). Eine Korrelation des LCN2-Plasmas und anderen liquorbasierten Markern konnte bei vaskulären Probanden nicht nachgewiesen werden.

4.2 Mögliche Störfaktoren

Die Ätiologie des VCI bzw. VE-bedingten Entwicklungen sind vielfältig und können sich nicht nur untereinander, sondern auch mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen überlappen und fließend ineinander übergehen. Zerebrovaskuläre Läsionen zeigen sich bei einem heterogenen Patientenkollektiv mit verschiedenen Ätiologien, Komorbiditäten und zahlreichen möglichen Störvariablen. Diese verschiedenen Störvariablen können die LCN2-Konzentrationen im Blut und Plasma beeinflussen, unabhängig von dem Schweregrad oder der Ätiologie der eigentlichen zerebrovaskulären Pathologie. In dieser Studie wurden die soziodemographischen Einflussvariablen Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer KD berücksichtigt. Mit steigendem Alter wurde ein systematischer und ZNS-lokalisierter Anstieg von LCN2, geschlechtsspezifische Unterschiede in der LCN2-Plasmakonzentration und ein signifikanter Anstieg von LCN2-Plasma bei sowohl chronischen als auch akuten Nierenschädigungen beobachtet (Viau et al. 2010; Marti-Macia et al. 2014; Kanda et al. 2015; De la Chesnaye et al. 2016; Dekens et al. 2021). Betrachtet man die Verteilung der soziodemographischen Daten des Patientenkollektivs der hier diskutierten Studie, ist bereits vor dem Hintergrund dieser Variablen einer ungleichen LCN2-Konzentration innerhalb der Probanden auszugehen, ohne Berücksichtigung der zerebrovaskulären Ätiologie oder der kognitiven Einschränkung. Da sich einzelne Studienkohorten dieser Arbeit untereinander in ihrer Altersverteilung unterscheiden (Tabelle 9). Dieser Altersunterschied innerhalb der diagnostischen Gruppen ist jedoch den pathophysiologischen Umständen der VD geschuldet, welche nicht nur eine Erkrankung der Älteren ist, sondern deren zerebrovaskulären Läsionen sich auch über die Zeit akkumulieren und eine Zunahme des kognitiven Abbaus begründen (Schneider et al. 2003; Kapasi et al. 2017). Es gilt zu diskutieren, welche Störvariablen noch

einen Einfluss auf die LCN2-Konzentration gehabt haben könnten, welche aber nicht in den statistischen Analysen dieser Studie berücksichtigt wurden. Medikamente könnten grundsätzlich einen Einfluss auf die LCN2-Konzentration nehmen. Beispielsweise zeigen nierentransplantierte Patienten, die Clacineurin-Inhibitoren einnehmen signifikant höhere LCN2-Plasmakonzentrationen, als Patienten ohne Einnahme (Bleskestad et al. 2017). Auch könnte ein nicht dokumentiertes nephrotoxisches Verhalten zu einer Erhöhung des Plasma-LCN2-führen, ohne, dass eine direkte Nierenschädigung vorliegt. Einen weiteren hohen Einfluss auf die LCN2-Konzentration der Studienprobanden haben Infektionen und systemische Entzündungen. LCN2 wird nicht nur primär eine Rolle als bakteriostatisches Protein zugeschrieben wird, sondern ist auch in einer Vielzahl von Pathomechanismen in verschiedenen Organsystemen beteiligt ist (Kjeldsen et al. 1993; Kjeldsen et al. 1994; Sheng et al. 2009; Xiao et al. 2017). So kann es unter verschiedenen Bedingungen zu einer Erhöhung der LCN2-Plasmakonzentration kommen, wie bspw. einer Pneumonie oder anderen bakteriellen Infektionen bis hin zur Sepsis (Lentini et al. 2012; Yeh et al. 2013). Mögliche Komorbiditäten mit Einfluss auf die LCN2-Konzentration wurden mittels strenger Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie limitiert (siehe 2.1.1). Arztbriefe aus Patientenakten wurden auf mögliche Komorbiditäten der Patienten untersucht. Vor dem Hintergrund der Vielzahl an möglichen Komorbiditäten, die zu einer LCN2-Plasma-Erhöhung führen könnten, wie wir sie im Trend bei den *major* VCI-Probanden im Vergleich zu den VE-Probanden eruieren konnten und das pathophysiologische Eigenschaften bzw. das Einflussmaß verschiedener Krankheitsbilder auf die LCN2-Konzentration teils noch nicht ausreichend erforscht ist, wurde davon abgesehen weitere Störvariablen in die statistische Analyse aufzunehmen. Es gilt zu beachten, dass diese Studie keine interpretierbaren Ergebnisse bezüglich des Einflusses verschiedener Komorbiditäten auf eine LCN2-Konzentration in Liquor oder Plasma liefert, sondern, dass das Studiendesign dazu ausgelegt ist LCN2-Konzentrationen innerhalb verschiedener VCI-Subgruppen und auf Korrelationen mit VD-diagnostisch bekannten klinischen Markern zu beleuchten.

4.2.1 Datenerhebung im Rahmen der Studie

Eine Qualitätsmerkmal dieser Fall-Kontroll-Studie ist, dass es durch bereits bekannte Daten zu LCN2 bei VCI möglich war die VE-Probanden, mit vasozerebralen Vorläuferläsionen, jedoch ohne kognitive Defizite als Kontrollgruppe zu definieren (Llorens et al. 2020a). Durch den Studienpool der Demenzforschungsgruppe der Neurologie an der UMG, war es möglich eine Vielzahl von Probanden unterschiedlicher Studien und Settings in die Studie mit einzuschließen. Die Erhebung der Probandendaten erfolgte im Rahmen des Studieneinschlusses der rPAD-, V-, E- und Parka-Studie. In die Studie wurden ausschließlich Baseline-Untersuchungen, also Daten aus Erst-Untersuchungen eingeschlossen. Dies könnte mögliche Verfälschungen, insbesondere Hinsicht neuropsychologischer Testergebnisse verringern, da Probanden die Testanforderungen innerhalb der verschiedenen Aufgabenstellungen noch nicht kannten (McCaffrey et al. 1993). Zu diskutieren gilt der Aspekt, dass die

Untersuchungen zur Aufnahme in die Studie bei hospitalisierten Patienten stattgefunden haben. Dies bringt eine Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen mit sich, die nicht nur möglicherweise zu einer Erhöhung der LCN2-Konzentration (siehe 4.3), sondern auch neuropsychologische Testergebnisse beeinflusst haben könnten. Um dem Problem zu begegnen, wurden mögliche Erkrankungen mit Einfluss auf das Testverhalten als Ausschlusskriterium gewertet. Auch könnte ein psychologischer Aspekt diskutiert werden, der beinhaltet, dass eine mögliche Stresskomponente unterschiedliche Primär- oder Differentialdiagnosen, aber auch die Konfrontation stationärer Patienten mit einer möglichen kognitiven Degenerationskrankheit insbesondere neuropsychologische Ergebnisse verfälscht haben könnten (Peters et al. 2010). Vernachlässigt wurde in dieser Studie, dass ca. 25-80% an VD-Betroffenen im Verlaufe ihrer Erkrankung depressive Episoden erleiden, welche ebenfalls zu einer Verfälschung neuropsychologischer Testergebnisse geführt haben könnten (Cummings 1988). Durch unterschiedlichen Settings der Datenerhebung besteht eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren. Jedoch zeigt sich, dass trotz der Vielzahl an Einflussfaktoren eine gute Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse vorliegt. Innerhalb der erhobenen Daten konnten kaum Ausreißer festgestellt werden und auch die SD sind unter Angesicht der heterogenen Klinik der Probanden und der Zeitspanne, über die hinweg die Datenerhebung stattfand als akzeptabel zu beurteilen. Verglichen mit vorangegangenen Studienergebnissen sind Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der LCN2-Liquorkonzentrationen reproduzierbar (siehe 4.1.1 und siehe 4.1.2). Dies belegt eine suffiziente Datenerhebung und stärkt die Aussagekraft von LCN2 als potenziellen Biomarker, der bei klinischem Einsetzten sich als robust gegenüber möglicher Störvariablen präsentieren soll. Durch den studienübergreifenden Einschluss der Probanden wurden, im Rahmen unterschiedlicher Studienprotokolle verschiedene Testergebnisse erhoben. So wurden bspw. im Rahmen der V-Studie eine CAMCOG-Testung durchgeführt, diese ist in denen Studienprotokollen der RPAD-, PARKA und E-Studien nicht beinhaltet. Dies ist ein Grund für die Unvollständigkeit der Datensätze. Weiter Faktoren die zu fehlenden Daten geführt haben könnten, sind der klinischen Erscheinung des dementiellen Syndroms geschuldet. Möglich sind ausgeprägte kognitive Einschränkungen, die dazu führten, dass neuropsychologische Aufgabenstellungen nicht verstanden oder bewältigt werden konnten. Auch kann das nicht Verstehen der Aufgabenstellung ohne einhergehende generelle kognitive Einschränkungen zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen (Writing Committee, Lancet conference 1996). Die Vollständigkeit der demographischen Daten ermöglicht es mögliche Variablen mit einem Einfluss auf die Biomarkerkonzentration zu identifizieren. Durch nicht signifikante Unterschiede in der Verteilung von Geschlecht und KD, waren die untersuchten Gruppen besonders gut vergleichbar. Im Rahmen der Studie wurde zwar eine Blutentnahme, nach Einwilligung durchgeführt, Liquorproben wurden dagegen ausnahmslos zu klinisch diagnostischen Zwecken erhoben und nach vollendeter Diagnostik anteilig, mit Einverständnis des Probanden für Forschungszwecke weitergegeben. Die Liquorpunktion gilt es, als einen für den Probanden invasiven Eingriff mit ihren

Risiken und Nebenwirkungen zu respektieren und wurde daher nicht im Rahmen der Studie an dem Patienten ausgeführt.

4.2.2 Diagnose und Gruppenunterteilung

Probanden, welche die für diese Studie definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nach ihrer klinischen Symptomatik und bilddiagnostischem Befund, verschiedenen Subgruppen zugeordnet. Diese Gruppeneinteilung stellt eine mögliche Limitation der Studie, aber in jedem Fall ein Dilemma, auf Grund der diskutierten ungenauen VD-Diagnostik dar. Die Diagnose einer VD bzw. einer MD wurde durch die klinisch etablierten NINDS-AIREN-Kriterien gestellt. Diese zeigen verglichen mit anderen Diagnosekriterien eine zufriedenstellende Abgrenzbarkeit von VD und MD, doch sind auch durch die NINDS-AIREN-Kriterien 29 % der MD-Probanden einer Studie falsch einer VD zugeordnet (Gold et al. 1997). Daher wurden innerhalb dieser Studie die Gruppendifferenzierung zusätzlich hinsichtlich AD-assoziierter Biomarker erweitert. VD-Probanden, welche die NINDS-AIREN-Kriterien erfüllten, zeigten keine pathologischen Veränderungen in pTau, A β 42 oder dem QAlb. Dem gegenüber war bei MD-Probanden in dieser Studie eine Veränderung der liquorbasierten Biomarker, zur Diagnostik einer AD-Komponente zusätzlich zu den NINDS-AIREN-Kriterien obligat. Die diagnostische Gruppenunterscheidung erfolgte vor allem unter Berücksichtigung der IADLS und ADLS, welche zwar immer wieder Kritik auf Grund unzureichender psychometrischer Eigenschaften ihrer Fragebögen erfahren (Sikkes et al. 2009), jedoch in der Praxis ein etabliertes Messinstrument der täglichen Einschränkungen von Demenzbetroffenen darstellen. Eine Unterscheidung der zerebrovaskulären Ätiologien gelang durch die ARWMC-Skala, welche für CT- und MRT-Aufnahmen anwendbar ist, eine zufriedenstellende Sensitivität für WML aufweist und einen guten Vergleich verschiedener bilddiagnostischer Befunde erlaubt (Wahlund et al. 2001). Die Probanden wurden durch eine gründliche klinische Aufarbeitung charakterisiert und dem retrospektiven Einschluss geschuldet, mehrfach diagnostisch validiert.

4.2.3 Statistische Methodik der multivariablen Regressionsanalyse

Das angewendete multivariable Regressionsmodell, ist eine statistische Methode zur Bestimmung des relativen Beitrags verschiedener Ursachen und Risikofaktoren zu einem einzelnen Ereignis (Reboldi et al. 2013). Multivariable Analysen werden häufig in Beobachtungsstudien zur Ätiologie, Diagnose-, Interventions- und Prognosestudien angewendet (Katz 2003). Die gewählte statistische Methodik, weist jedoch Beschränkungen auf, die bei den vorliegenden Daten eine Rolle spielen könnten. Eine Limitation des Regressionsmodells ist die Variablenauswahl, durch die die Untersuchung eines Risikofaktors für das Endereignis erfolgt (Reboldi et al. 2013). Nicht nur durch die Auswahl unterschiedlicher Variablen, welche sich untereinander beeinflussen können, sondern auch durch die Anzahl der eingeschlossenen Variablen kann es in Regressionsmodellen zu Verzerrungen und verwirrenden Schlussfolgerungen

kommen (Reboldi et al. 2013). Um dem entgegen zu wirken, wurden unter Berücksichtigung vorangegangener Studien- und Forschungsergebnisse, die Variablen dieser Studie mit dem Ziel des „besten“ Modells nach theoretischen und biologischen Beziehungen zwischen den verschiedenen Faktoren und dem Endereignis ausgewählt (Greenland 1989). Zusätzlich wurden, durch die in dieser Studie angestrebte vorwärtsgerichtet Regressionsanalyse, bei einer Vielzahl von unabhängigen Variablen nur Variablen in die Analyse aufgenommen, wenn in einem Vortest eine bestimmte Assoziationsstärke mit der Ereignisvariable nachgewiesen werden konnte (Reboldi et al. 2013). Hierdurch wurde einer Verzerrung der Ergebnisse durch nichtaussagekräftige Variablen entgegengewirkt. Variablen, welche sich in Multikollinearität oder ihrer Testaussagekraft ähnelten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen. Durch starke Interaktionen zwischen unabhängigen Variablen, kann die Aussagekraft einer oder beider dieser Prädiktoren verschmälert sein (Concato et al. 1993). Ein Beispiel dieser Arbeit hierfür ist, dass auf Grund vorliegender Erkenntnisse von einer Wechselwirkung des Vorliegens einer KD, dem Alter und dem Geschlecht auszugehen ist (Grzegorzcyk et al. 2011). Bekannte und unbekannt Interaktionen der unabhängigen Variablen werden durch ein multivariablen Regressionsmodell nicht berücksichtigt und auch nicht erkannt (Reboldi et al. 2013). Jedoch gibt es keine geeigneten Interaktionstests innerhalb multivariabler Regressionsanalysen (Concato et al. 1993). Durch den Vorbehalt Signifikanzniveaus zwischen $p < 0,1$ und $p > 0,05$ als Trend zu diskutieren, wird LCN2 als Biomarker für VCI exploriert und neue richtungsweisende Forschungsansätze formuliert. Auf Grund der kleinen Studienkohorten und der Vielzahl berücksichtigter Störvariablen konnte in entscheidenden Fragestellungen dieser Studie ein Trend nachgewiesen werden. Trotz der Limitationen eignet sich kaum ein anderes statistisches Modell besser als das multivariable Regressionsmodell, um vor dem Hintergrund bekannter Daten zu Pathophysiologie und Klinik der VD mögliche Risikofaktoren und klinische Merkmale auf Assoziationen mit der LCN2-Konzentration zu untersuchen.

4.3 Lipocalin-2 als Biomarker

Anforderungen an einen potentielle Biomarker sind, dass er idealerweise in Blut, Serum und/oder Urin messbar sein sollte, keine besondere Handhabung oder Lagerung im Labor benötigt, relativ robust gegenüber seiner Umwelt ist sie leicht und konsequent messbar sind, um eine frühzeitige und genaue Diagnose zu ermöglichen (Sturgeon et al. 2010; Jagtap et al. 2015). Diese Studie untersucht LCN2-Konzentrationen im Liquor und Plasma. Eine Blutentnahme stellt eine wenig invasive Biomaterialgewinnungsmethode dar, da neben gilt die Liquorpunktion als invasiver, wird jedoch vor dem Hintergrund möglicher Differentialdiagnosen routinemäßig im stationären Umfeld durchgeführt (DGN 2016). Bezogen auf die Stabilität von LCN2 als Biomarker können Proben stabil bei -80C° über 2 Jahre gelagert werden, jedoch sollte ein wiederholtes Auftauen bzw. Einfrieren vermieden werden (de Jager et al. 2009; Hermann et al. 2022). Das Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), mit denen

die LCN2-Konzentrationen dieser Studien bestimmt wurden wird allgemein als konsequente und zuverlässige Standardmethode zur Bestimmung von vor allem Proteinen anerkannt (Leng et al. 2008; Stefura et al. 2008). Insgesamt erfüllt LCN2 zufriedenstellend die klinischen und laborlogistischen Kriterien eines potenziellen Biomarkers. Obwohl bewiesen ist, dass LCN2 peripher im Plasma an einer Vielzahl entzündlicher und infektiöser Erkrankungen beteiligt ist und mit verschiedenen organspezifischen Prozessen, bspw. akuten Nierenschädigungen in Verbindung gebracht wird, hat LCN2 sich noch in keinem pathologischen Setting als standardisierter Biomarker im klinischen Alltag durchgesetzt (Kjeldsen et al. 1994; Shashidharamurthy et al. 2013; Xiao et al. 2017). Um LCN2 als Biomarker bei Demenzbetroffenen zu etablieren wäre es von Bedeutung zerebrospezifische LCN2-Formen zu bestimmen, um den Entstehungsort der gemessenen LCN2-Konzentration klar differenzieren zu können. Durch die Bestimmung einer zerebrospezifischen LCN2-Formen wären mögliche Korrelationen mit anderen peripheren Pathologien wie einer KD oder Pneumonie (Yeh et al. 2013; Albert et al. 2020) insbesondere bezüglich der LCN2-Plasmakonzentration zu erkennen und LCN2-Plasma als Marker für Prozesse des Zentralnervensystems weitergehend zu beurteilen. Dadurch wäre die Demenz-Spezifität von LCN2 als Markerprotein gewährleistet. Der pathophysiologische Hintergrund von Veränderungen des Plasma-LCN2 bei Demenzbetroffenen konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Vorangegangene Studien zeigen, dass LCN2 zerebral während Entzündungsreaktionen als Reaktion auf Hypoxien und Ischämien exprimiert wird und eine erhöhte LCN2-Immunreaktivität in Makrophagen und reaktiver Astrozyten im peripheren Bereich subakuter Infarkte und Astrozytennarben bei VD-Betroffenen vorkommt (Lee et al. 2015). So könnte durch das Bestimmen von Gehirnzell-spezifischen LCN2-Formen auf die zu Grunde liegenden Ätiologie geschlossen werden. Bezüglich der Verfahrenswahl zur Bestimmung der LCN2-Konzentration gibt es in der Literatur keinen definierten Standard. Jedoch wird das ELISA-Verfahren als Goldstandard zur Bestimmung von Probekonzentrationen in verschiedenen Biomaterialien diskutiert und wird standardmäßig in der medizinischen Labordiagnostik eingesetzt (Leng et al. 2008).

Die VD beschreibt ein heterogenes Bild an verschiedenen pathophysiologischen Prozessen, neurologischen Läsionsmustern und unterschiedlichen Ausprägungen des sich präsentierenden dementiellen Syndroms (Skrobot et al. 2017). Die aktuellen Diagnosekriterien erlauben es durch ihre weitgefassten, wenig spezifischen Richtlinien eine Vielzahl an klinischen Erscheinungsbildern dem vaskulären dementiellen Syndrom zuzuordnen (Román et al. 1993). Auf Grund der pathophysiologischen und neuropsychologischen Komplexität, sollte es nicht Ziel eines spezifischen Biomarkers sein, alleinig die VD-Diagnostik zu bestimmen. Vielmehr könnte durch einen Biomarker, wie LCN2 ein prognostischer Vorhersagewert für das Auftreten einer vaskulär bedingten dementiellen Entwicklung formuliert werden. Es könnte der Schweregrad der kognitiven Einschränkung biomarkerbasiert objektiv beurteilt werden und die Diagnostik einer VD spezifisch begründet werden.

Dadurch, dass neueste Studien eine LCN2-Plasma Erniedrigung bei AD-Patienten (Hermann et al. 2022) zeigen, könnte die Rolle von LCN2 als Kombinationsmarker mit anderen Biomarkern diskutiert werden. So könnte eine Kombination von pTau und LCN2 bei einer MD, mit einer LCN2 Erniedrigung und pTau Erhöhung für AD oder eine LCN2 Erhöhung und pTau Erniedrigung für eine VD sprechen. Die Evaluation einer LCN2-Kombination mit anderen bekannten Demenzmarkern konnte in dieser Studie nicht evaluiert werden, da einerseits die hier berücksichtigten liquorbasierten Demenzmarker zum einen an der Gruppeneinteilung beteiligt, zum anderen die vorliegenden Studienkohorten zu klein waren. Es könnte in einer größeren Studienkohorte und unter Randomisierung der Gruppenzugehörigkeit, das Potential von LCN2 als Kombinationsmarker mit anderen Biomarkern eruiert werden

Durch die Erkenntnis, dass LCN2 in Liquor und Plasma mit dem Grad der kognitiven Einschränkung innerhalb der Patienten korreliert und durch die akkumulierende Pathogenese der VCI, kann der Rückschluss gezogen werden, dass LCN2 bei dem einzelnen Patienten mit dem zeitlichen Verlauf des kognitiven Defizit korreliert. Von Bedeutung wäre es Studien durchzuführen, um zu beurteilen, wie sich LCN2 in Liquor und Plasma innerhalb eines Patienten im zeitlichen Verlauf entwickelt. Und ob die diagnostische Anwendung von LCN2 und daraus resultierende therapeutische Maßnahmen einen Vorteil bezüglich des klinischen Endpunktes, der Entwicklung einer vaskulär bedingten Demenz mit sich bringt. Präventiv und mit dem therapeutischen Ziel, die dementielle Entwicklung zu bremsen, könnten Risikofaktoren bei Patienten mit erhöhtem Krankheitsrisiko für eine neurovaskuläre Erkrankung so gezielt therapiert und minimiert werden in dem bspw. zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie hohe Blutdruckwerte und Blutzuckerwerte konsequent protektiv behandelt werden. Von Interesse wäre es in zukünftigen Studien zu evaluieren, ob eine LCN2-Bestimmung den Zeitpunkt der Therapieeinleitung beeinflusst. Der frühzeitigen Minimierung von Risikofaktoren kommt bei zerebrovaskulär bedingten Pathologien eine besondere Bedeutung zu. Die VD-Therapie zielt hauptsächlich auf das Beheben der Grundpathologien ab, da der neuronale Untergang kaum bis gar nicht reversibel ist und eine medikamentöse Therapie nur bedingt möglich ist (DGN 2016). Es wäre von Interesse LCN2-Konzentrationen unter Berücksichtigung der Klinik und Paraklinik in einer prospektiven Studie zu beleuchten, da allein aufgrund einer erhöhten LCN2-Konzentration ohne korrelierenden Risikofaktor sich kaum eine spezifische therapeutische Konsequenz ableiten lässt. Eine für Konsequenzen sinnvolle Interpretation muss vor dem Hintergrund verschiedener VD-Risikofaktoren, wie bspw. das Vorliegen einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus stattfinden (Ying et al. 2016). Auf Grund des Fall-Kontroll-Studien-Designs der Studie, ist es nicht möglich prädiktive Eigenschaften für LCN2 als Biomarker zu evaluieren. Doch wurden die niedrigsten LCN2-Konzentrationen in Plasma und Liquor bei VE-Probanden gefunden, was vorsichtig einen prognostischen Wert des Biomarkers vermuten lässt. In jedem Fall ist ein prospektives Studiendesign notwendig.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Diagnose einer VD erfolgt über bilddiagnostische und sich klinisch präsentierende kognitive Defizite (Román et al. 1993). Als Schwächen der seit den 90er Jahren bestehenden Diagnosekriterien für die Vorhersage einer VD werden eine geringe Sensitivität, eine möglichen Überlappung verschiedener vaskulärer Subgruppen und die subjektive Bewertung der bilddiagnostischen Schlüsselmarker dieser Diagnosekriterien genannt (Pohjasvaara et al. 2000; Prins et al. 2005; Kantarci et al. 2009). Vor dem Hintergrund der nicht zufriedenstellenden suffizienten Diagnostik der VD, den vielen möglichen Differentialdiagnosen und der Bedeutung einer frühzeitigen präventiven Therapie wird lange nach einem spezifischen Biomarker für VE- Entwicklungen bzw. VD geforscht (Ziegler und Doblhammer 2009; Llorens et al. 2017; Roseborough et al. 2017). Neben neuen bilddiagnostischen Markern, die aus Hypoperfusion resultierende zerebrovaskulärer Läsionen zeigen, werden verschiedene Biomarker wie LCN2 als mögliche Kandidaten für eine neue diagnostische Definition von VD (Rosenberg 2018; Barry Erhardt et al. 2019). Gegenüber bilddiagnostischen Markern haben Biomarker vor allem das Potential neurologische Erkrankungen in einem frühen Stadium zu erkennen, eine Methode zur homogenen Klassifikation von Erkrankungen zu ermöglichen und das Wissen über die zugrunde liegende Krankheitspathologie zu erweitern (Mayeux 2004). Ziel dieser Arbeit war es, LCN2 in Liquor und Plasma vor dem Hintergrund vorheriger Arbeiten als potenziellen Biomarker für VE und verschiedenen VCI-Subgruppen zu evaluieren und ihn auf Assoziationen mit bereits bekannten klinischen Merkmalen zu untersuchen, um eine mögliche Rolle in der VD-Diagnostik zu evaluieren. In dieser Arbeit wurden zum ersten Mal standardisiert innerhalb einer Studie unter Berücksichtigung definierter Störvariablen, alle diagnostischen und ätiologischen VCI-Subgruppen (nach den VICCCS-Kriterien) und eine Vielzahl klinisch diagnostischer Marker auf Assoziationen mit LCN2-Konzentrationen in Liquor und Plasma untersucht.

Hinsichtlich der Analyse von LCN2-Liquor-Konzentrationen innerhalb verschiedener VCI-Gruppen zeigte LCN2-Liquor innerhalb der major VCI- und MD-Kohorte die bedeutsamste Diskriminationsfähigkeit gegenüber der VE-Kohorte. Eine >830 pg/ml LCN2-Liquorkonzentration erlaubt eine VD mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 69% und eine >890 pg/ml LCN2-Liquor-Konzentration erlaubt eine MD mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 69% von dem Vorliegen einer VE abzugrenzen. Hinsichtlich der Analyse von LCN2-Plasmakonzentrationen innerhalb verschiedener VCI-Gruppen zeigte LCN2-Liquor innerhalb der *mild* und *major* VCI-Kohorte eine zufriedenstellende Diskriminationsfähigkeit gegenüber der VE-Kohorte. Eine $>55,75$ ng/ml LCN2-Plasmakonzentration erlaubt eine *mild* VCI mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 54% und eine $>28,25$ ng/ml LCN2-Plasmakonzentration erlaubt eine *major* VCI mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 9% von dem Vorliegen einer VE abzugrenzen.

Eine Trennschärfe innerhalb der VCI-Gruppen SID und CID durch LCN2-Konzentrationen nicht eruieren. Assoziationen mit bilddiagnostischen Merkmalen konnte keiner der

LCN2-Konzentrationen in Plasma oder Liquor innerhalb der untersuchten Gruppen nachgewiesen werden. Jedoch korreliert das MMSE-Testergebnis mit der LCN2-Liquorkonzentration bei VCI-Probanden, bzw. mit der LCN2-Plasmakonzentration bei VCI- und MD-Probanden. Dadurch kann angenommen werden, dass die LCN2-Konzentration möglicherweise mit dementiellen Prozessen korreliert, die sich mit den in der Studie berücksichtigten, bilddiagnostischen Markern nicht erfassen lassen (siehe 4.1.2). Weitere Studien mit Einschluss anderer neuropsychologischer Testverfahren, insbesondere exekutiver Tests, wie bspw. einem Trail-Making-Test welche bei einer VD besonders eingeschränkt sind, könnten Korrelationen von LCN2-Konzentrationen und spezifischen kognitiven Defiziten untersuchen. LCN2-Konzentrationen korrelieren positiv bei VCI-Probanden mit Tau-Konzentrationen, welcher als neurodegenerativer Marker gilt (Delacourte und Buée 2000), sowie, bei VCI- und MD-Probanden mit der QAlb, welche für eine funktionale BBB steht (Skillbäck et al. 2017; Musaeus et al. 2020). Eine Korrelation von LCN2-Plasma und dem QAlb konnte nicht beobachtet werden. Es gilt zu klären, ob ein Übertritt des Biomarkers durch die BBB erfolgt. Eine solche Untersuchung setzt die Möglichkeit einer gewebspezifischen Klassifizierung der ermittelten LCN2-Proteine voraus, welche bis dato nur bedingt möglich ist (Kjeldsen et al. 1993; Kjeldsen et al. 1994; Cowland und Borregaard 1997). Zumal LCN2 insbesondere im Plasma mit einer Vielzahl von Pathomechanismen korreliert, ist es von Bedeutung, zukünftige Untersuchungen hinsichtlich neuester Erkenntnisse über die Pathophysiologie von LCN2 anzupassen und gegebenenfalls neue Kovaribalen zu berücksichtigen. Es gilt zu ergründen, ob sich diese Studienergebnisse an größeren Patientenkollektiven reproduzieren lassen und ob durch bspw. eine Studie, in der vorab keine diagnostische Gruppeneinteilung erfolgte, eine Sensitivere Einteilung der Gruppen durch die zusätzliche LCN2-Konzentration Bestimmung ermöglicht wird. Weiterführend muss geklärt werden, ob sich eine mit hohen Kosten verbundene routinemäßige Bestimmung von LCN2 bezüglich des klinischen Outcomes der Patienten bewährt. Diese Studie konnte zeigen, dass durch LCN2 insbesondere im Liquor eine Differenzierung des klinischen Syndroms einer Demenz und den diagnostischen Läsionsmustern einer VE zu unterscheiden sind. Prospektive Studien, welche den klinischen Verlauf von Patienten und die therapeutische Intervention nach Bestimmung der LCN2-Konzentration dokumentieren, müssen den Nutzen einer routinemäßigen Bestimmung von LCN2 bei VE- und VCI-Probanden ergründen. Es wäre von Interesse LCN2-Konzentrationen unter Berücksichtigung der Klinik und Paraklinik in einer prospektiven Studie zu beleuchten, da allein aufgrund einer erhöhten LCN2-Konzentration ohne korrelierenden Risikofaktor sich kaum eine spezifische therapeutische Konsequenz ableiten lässt. Die bilddiagnostischen und neuropsychologischen Testverfahren können durch LCN2 als Biomarker bei VE und VCI ergänzend werden.

5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Lipocalin-2-Konzentration (LCN2) im Liquor und/ oder Plasma bei 101 Probanden aus laufenden Beobachtungsstudien des Demenzforschungszentrums der Neurologie an der Universitätsmedizin Göttingen mit zuvor bilddiagnostisch gesicherten vaskulären Läsionen bestimmt. Es erfolgte eine diagnostische und ätiologische Einteilung der Studienprobanden, anhand bestehender Diagnosekriterien in verschiedene zerebrovaskuläre Subtypen der vaskulären Demenz. Die Diagnostik einer vaskulären Demenz erfolgt nach den NINDS-AIREN-Kriterien anhand von bilddiagnostischen Befunden und sich klinisch präsentierenden kognitiven Defiziten (Román et al. 1993). Lipocalin-2 wird als möglicher Biomarker in der Diagnostik der vaskulären Demenz diskutiert, welcher auf Grund seines möglichen prädiktiven Vorhersagewertes von großem therapeutischem und sozioökonomischem Interesse ist. Um Assoziationen der LCN2-Konzentrationen mit Subtypen und klinischen Merkmalen zu beleuchten, wurden multivariable Regressionsanalysen, unter Berücksichtigung der möglichen Störvariablen Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer Nierenerkrankung durchgeführt. Multivariable Regressionsmodelle innerhalb verschiedener diagnostischer Subgruppen zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe der vaskulären Enzephalopathie ohne kognitive Einschränkungen (VE), eine Erhöhung des LCN2-Liquor-Spiegels bei Probanden mit vaskulärer Demenz (um 1308,18 pg/ml) und bei Probanden mit Mischdemenz (um 762,28 pg/ml). Keine Assoziation zeigte der LCN2-Spiegel mit Demenzgruppen und ätiologischen zerebrovaskulären Subtypen. Die Diskriminationsfähigkeit des Biomarkers wurde mittels ROC-Analysen evaluiert. Ein LCN2-Liquor-Spiegel >830 pg/ml (AUC: 0,863) verglichen mit einer VE spricht für das Vorliegen einer vaskulären Demenz und LCN2-Liquor >890 pg/ml (AUC: 0,857) diskriminiert das Vorliegen einer MD. Verglichen mit dem Vorliegen einer VE, liegt ab einem LCN2-Plasma-Spiegel >55,75 ng/ml (AUC: 0,778) eine milde vaskulär bedingte kognitive Einschränkung und ab >28,25 ng/ml (AUC: 0,707) eine vaskuläre Demenz vor. Assoziationen des LCN2-Spiegels mit bilddiagnostischen Merkmalen konnten innerhalb zerebrovaskulär oder Mischdemenzbetroffener nicht nachgewiesen werden. Steigt das MMSE-Ergebnis um einen Punkt, sinkt das LCN2 im signifikant im Liquor ($p=0,008$) und im Plasma ($p=0,055$). Ein zusätzlicher Testpunkt im *executiv* CAMCOG ist assoziiert mit einer Abnahme des LCN2-Liquors ($p=0,052$). Bei MD-Probanden zeigte sich eine Assoziation des LCN2-Plasmas mit einer Abnahme pro zusätzlichen MMSE-Punkt ($p=0,043$). Nimmt die pTau- oder Tau-Konzentration um 1 pg/ml ($p=0,003$), der QAlb um den Faktor 1 zu ($p=<0,001$), steigt die LCN2-Liquorkonzentration. Steigt der QAlb bei MD-Probanden um 1, nimmt LCN2-Liquor zu ($p=0,001$). Diese Ergebnisse implizieren, dass die Bestimmung von LCN2 Liquor und Plasma zu einer Verbesserung der Diagnostik von vaskulär bedingten kognitiven Defiziten beitragen kann. Eine Diagnose des vaskulär bedingten kognitiven Defizits kann jedoch nicht Außerachtlassung der Paraklinik und klinischen Symptome des Patienten erfolgen. Da diese für die subjektive Einteilung der Einschränkungen für den Patienten unabdinglich sind und

sich paraklinisch therapeutische Konsequenz für die vaskulär bedingte dementielle Entwicklung ergeben. Insbesondere der prädiktive Vorhersagewert von LCN2 als Biomarker bei vaskulär bedingter dementieller Entwicklung muss in noch folgenden prospektiven Studien geklärt werden.

6 Anhang

Tabelle A1: Deskriptive Darstellung: Bilddiagnostische Befunde

	Deskriptive Darstellung						Sig.
	Gesamt		SID		MD		SID vs. MD
	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	P=
ARWMC*	50	14 (10)	23	12 (9,25)	27	10 (6,25)	0,086
ARWMC frontal*	50	4 (3)	23	4 (3,25)	27	4 (2)	0,082
ARWMC temporal*	50	1 (2)	23	0 (1,75)	27	1 (2)	0,556
ARWMC basalganglien*	50	0 (2)	23	2 (2,00)	27	2 (3,25)	0,525
ARWMC infratentorial*	50	0 (2)	23	0 (1,75)	27	0 (0,25)	0,293
ARWMC Para- occipital*	50	4 (1)	23	4 (2,25)	27	4 (1)	0,365
Anzahl	48	1,77	26	1,85	22	1,68	0,554
Lakunen***		(2,36)		(2.89)		(1,58)	

* Deskriptive Darstellung durch Median und (IQR), Signifikanz ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test.

**Deskriptiv werden die Daten durch den Mittelwert und die (Standardabweichung) beschrieben, die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle A2: Deskriptive Darstellung: Neuropsychologische Befunde

	Ätiologische Gruppenunterscheidung						Sig.
	Gesamt		VD		MD		VD vs. MD
	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	p
CAMCOG <i>memory</i>	32	11,8 (5,56)	16	8,75 (2,74)	16	11,26 (6,00)	0,180
CAMCOG <i>executiv</i>	32	9,59 (3,94)	16	13,00 (4,38)	16	11,13 (4,05)	0,133
MMSE	45	18,18 (7,22)	22	17,86 (7,82)	23	18,91 (6,59)	0,829

Deskriptiv werden die Daten durch den Mittelwert und die (Standardabweichung) beschrieben, die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle A3: Deskriptive Darstellung: Liquorbasierte Demenzmarker

	Deskriptive Darstellung						Sig.
	Gesamt		VD		MD		VD vs. MD
	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	p
Tau pg/ml	68	403,85 (345,44)	30	328,00 (362,46)	38	463,73 (323,67)	0,004
pTau pg/ml	66	62,13 (42,63)	29	44,17 (12,65)	38	77,92 (50,80)	<0,001
Ab42 pg/ml	66	597,29 (326,91)	28	774,57 (316,42)	38	466,66 (270,884)	<0,001
QAlb	46	8,00 (5,34)	23	9,55 (6,22)	23	6,45 (3,83)	0,141

Deskriptiv werden die Daten durch den Mittelwert und die (Standardabweichung) beschrieben, die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle A4: Deskriptive Darstellung: Neu- und nachermittelte LCN2-Plasmakonzentrationen

Variable	LCN2-Plasma alt [ng/ml]		LCN2-Plasma neu [ng/ml]		LCN2-Plasma alt vs. neu
	n=	deskriptiv	n=	deskriptiv	Sig.
<i>mild</i> VCI	11	71,83 (24,71)	6	103,73 (32,19)	0,088
<i>major</i> VCI	12	121,04 (104,15)	6	99,07 (49,29)	0,851
MD	13	101,71 (60,40)	6	52,017 (25,95)	0,066

Deskriptiv werden die Daten durch den Mittelwert und die (Standardabweichung) beschrieben, die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle A5: Regressor: Konstante Variablen innerhalb der VCI-Kohorte

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,641		0,199	0,051
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Alter	8,936	25,064	0,357	0,724
Geschlecht	451,576	491,402	0,919	0,365
KD	922,429	856,601	1,077	0,289
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	6,113		0,002	0,311
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Alter	15,567	85,231	0,183	0,856
Geschlecht	1,873	26,531	0,071	0,944
KD	118,647	81,947	1,448	0,158

Regression der LCN2- Konzentration und konstanten Variablen innerhalb der VCI-Kohorte. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A6: Regressor: Konstante Variablen innerhalb der MD-Kohorte

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,990		0,412	-0,001
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Alter	6,498	17,887	0,363	0,719
Geschlecht	-548,667	437,690	-1,254	0,220
KD	480,993	567,784	0,847	0,404
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,406		0,280	0,063
Regressor	B	SD	T	Sig.
Alter	1,831	1,257	1,456	0,166
Geschlecht	-19,085	33,426	-0,571	0,576
KD	50,003	42,081	1,188	0,253

Regression der LCN2- Konzentration und konstanten Variablen innerhalb der MD-Kohorte. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A7: Regressor: Frontaler ARWMC-Teil bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,457		0,766	-0,099
Regressor	B	SD*	T	Sig.
frontal	-85,578	228,174	-0,375	0,712
KD	895,166	2395,993	0,374	0,713
Alter	18,985	35,962	9,528	0,603
Geschlecht	350,013	558,897	0,626	0,538
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,685		0,630	-0,073
Regressor	B	SD	T	Sig.
frontal	-9,205	6,297	-0,998	0,333
KD	34,321	26,312	0,974	0,344
Alter	-0005	0,942	0,346	0,734
Geschlecht	14,034	15,065	0,686	0,503

Regression der LCN2-Konzentrationen und frontalem ARWMC-Teil bei SID-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A8: Regressor: Temporaler ARWMC-Teil bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,656		0,629	-0,061
Regressor	B	SD*	T	Sig.
temporal	191,231	324,510	0,589	0,562
KD	1136,702	2533,467	0,449	0,658
Alter	26,704	41,901	0,637	0,531
Geschlecht	366,332	585,190	0,626	0,538
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,585		0,677	-0,071
Regressor	B	SD	T	Sig.
temporal	-2,475	7,977	-0,310	0,759
KD	30,308	28,135	1,077	0,294
Alter	-0,190	1,021	-0,186	0,854
Geschlecht	14,322	15,708	0,912	0,372

Regression der LCN2-Konzentrationen und temporalem ARWMC-Teil bei SID-Probanden *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A9: Regressor: Para-occipitaler ARWMC-Teil bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,399		0,807	-0,111
Regressor	B	SD*	T	Sig.
para-occipital	-6,957	248,330	-0,028	0,978
KD	851,126	2424,461	0,351	0,729
Alter	19,453	34,983	0,556	0,584
Geschlecht	349,592	566,509	0,617	0,544
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,855		0,507	-0,024
Regressor	B	SD	T	Sig.
para-occipital	-6,596	6,375	-1,035	0,313
KD	34,985	27,902	1,254	0,224
Alter	0,035	0,963	0,036	0,971
Geschlecht	14,029	14,083	0,984	0,354

Regression der LCN2-Konzentrationen und para-occipitalem ARWMC-Teil bei SID-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A10: Regressor: Basalganglien assoziierter ARWMC-Teil bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,423		0,790	-0,106
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Basalganglien	-54,921	165,145	-0,333	0,743
KD	811,834	2352,477	0,345	0,734
Alter	16,440	33,827	0,486	0,632
Geschlecht	284,120	536,053	0,530	0,602
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,617		0,655	-0,065
Regressor	B	SD	T	Sig.
Basalganglien	-2,606	5,649	-0,461	0,649
KD	29,449	27,953	1,054	0,304
Alter	-0,305	1,073	-0,284	0,779
Geschlecht	12,669	16,399	0,773	0,448

Regression der LCN2-Konzentrationen und Basalganglien assoziiertem ARWMC-Teil bei SID-Probanden.

*Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A11: Regressor: Infratentorialer ARWMC-Teil bei SID-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,611		0,660	-0,073
Regressor	B	SD*	T	Sig.
infratentorial	-246,148	200,516	-1,228	0,235
KD	692,470	2601,026	0,266	0,793
Alter	19,841	37,803	0,525	0,606
Geschlecht	168,827	526,909	0,320	0,752
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,619		0,654	-0,068
Regressor	B	SD	T	Sig.
infratentorial	-0,814	7,410	-0,110	0,914
KD	30,304	28,472	1,064	0,300
Alter	0,025	1,010	0,025	0,981
Geschlecht	16,963	16,008	1,060	0,302

Regression der LCN2-Konzentrationen und infratentorialem ARWMC-Score bei SID-Probanden *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A12: Regressor: Frontaler ARWMC-Teil bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,989		0,437	-0,002
Regressor	B	SD*	T	Sig.
frontal	100,131	148,887	0,673	0,509
KD	684,927	1155,548	0,593	0,560
Alter	-3,996	20,559	-0,194	0,848
Geschlecht	-332,374	643,129	-0,517	0,611
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,218		0,354	0,052
Regressor	B	SD	T	Sig.
frontal	3,976	10,980	0,362	0,724
KD	53,909	45,658	1,181	0,261
Alter	2,252	1,435	1,569	0,143
Geschlecht	-29,877	39,502	-0,756	0,464

Regression der LCN2-Konzentrationen und frontalem ARWMC-Teil bei MD-Probanden *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A13: Regressor: Temporaler ARWMC-Teil bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,793		0,544	-0,037
Regressor	B	SD	T	Sig.
temporal	-31,918	126,119	-0,253	0,803
KD	704,150	460,355	1,530	0,143
Alter	-2,079	16,060	-0,129	0,898
Geschlecht	-372,617	389,347	-0,957	0,351
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,357		0,306	0,082
Regressor	B	SD	T	Sig.
temporal	8,193	11,257	0,728	0,481
KD	48,195	45,195	1,066	0,307
Alter	2,350	1,377	1,06	0,114
Geschlecht	-34,358	39,518	1,066	0,307

Regression der LCN2-Konzentrationen und temporalem ARWMC-Teil bei MD-Probanden.

Tabelle A14: Regressor: Para-occipitaler ARWMC-Teil bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,915		0,475	-0,015
Regressor	B	SD*	T	Sig.
para-occipital	87,695	167,706	0,523	0,607
KD	722,479	1237,653	0,584	0,566
Alter	-2,595	21,372	-0,121	0,950
Geschlecht	-382,013	622,933	-0,613	0,547
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,317		0,319	0,073
Regressor	B	SD	T	Sig.
para-occipital	5,748	8,938	0,643	0,532
KD	51,530	45,027	1,144	0,275
Alter	2,281	1,390	1,641	0,127
Geschlecht	-24,507	39,302	-0,624	0,545

Regression der LCN2-Konzentrationen und para-occipitalem ARWMC-Score bei MD-Probanden. *Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A15: Regressor: Basalganglien assoziierter ARWMC-Teil bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	0,925		0,470	0,163
Regressor	B	SD*	T	Sig.
Basalganglien	80,802	156,198	0,517	0,611
KD	729,528	1074,428	0,679	0,505
Alter	-4,531	20,475	-0,221	0,827
Geschlecht	-335,842	547,096	-0,614	0,547
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,448		0,278	0,101
Regressor	B	SD	T	Sig.
Basalganglien	-8,320	9,356	-0,889	0,391
KD	42,550	45,747	0,930	0,371
Alter	2,602	1,388	1,875	0,085
Geschlecht	-29,528	38,281	-0,771	0,455

Regression der LCN2-Konzentrationen und Basalganglien assoziiertem ARWMC-Teil bei MD-Probanden.

*Robuster Standardfehler nach der HC3-Methode.

Tabelle A16: Regressor: Infratentorialer ARWMC-Teil bei MD-Probanden

LCN2 im Liquor [pg/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	2,508		0,076	0,208
Regressor	B	SD	T	Sig.
infratentorial	521,155	213,416	2,442	0,025
KD	935,737	413,482	2,263	0,036
Alter	0,036	14,053	0,003	0,998
Geschlecht	-415,733	335,638	-1,239	0,231
LCN2 im Plasma [ng/ml]				
Modell	F		Sig.	Korr. R ²
	1,401		0,292	0,091
Regressor	B	SD	T	Sig.
infratentorial	16,815	20,774	0,809	0,434
KD	64,166	46,796	1,371	0,195
Alter	2,395	1,370	1,748	0,106
Geschlecht	-35,255	39,290	-0,895	0,388

Regression der LCN2-Konzentrationen und infratentorialem ARWMC-Teil bei MD-Probanden.

7 Literaturverzeichnis

A R, A O, Jc van S, A H, Mm B (2001): Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiology of aging* 22, 575–580

Albert C, Zapf A, Haase M, Röver C, Pickering JW, Albert A, Bellomo R, Breidthardt T, Camou F, Chen Z, et al. (2020): Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 76, 826–841

Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S (2014): Cognitive assessments for the early diagnosis of dementia after stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 1743–1751

Appelros P, Stegmayr B, Terént A (2009): Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 40, 1082–1090

Auchus AP, Chen CPLH, Sodagar SN, Thong M, Sng ECS (2002): Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore. *J Neurol Sci* 203–204, 85–89

Babikian V, Ropper AH (1987): Binswanger's disease: a review. *Stroke* 18, 2–12

Baezner H, Daffertshofer M (2003): [Subcortical vascular encephalopathy]. *Ther Umsch* 60, 541–552

Bao G, Clifton M, Hoette TM, Mori K, Deng S-X, Qiu A, Viltard M, Williams D, Paragas N, Leete T, et al. (2010): Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol* 6, 602–609

Barry Erhardt E, Pesko JC, Prestopnik J, Thompson J, Caprihan A, Rosenberg GA (2019): Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 39, 1602–1612

Bawa KK, Krance SH, Herrmann N, Cogo-Moreira H, Ouk M, Yu D, Wu C-Y, Black SE, Lanctôt KL, Swardfager W, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020): A peripheral neutrophil-related inflammatory factor predicts a decline in executive function in mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 17, 84

Bieńkiewicz MMN, Brandi M-L, Goldenberg G, Hughes CML, Hermsdörfer J (2014): The tool in the brain: apraxia in ADL. Behavioral and neurological correlates of apraxia in daily living. *Front Psychol* 5, 353

Binswanger (1894): Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berliner klinische Wochenschrift* 31, 1102–1105

Bjerke M, Zetterberg H, Edman Å, Blennow K, Wallin A, Andreasson U (2011):

- Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Combination with Subcortical and Cortical Biomarkers in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 27, 665–676
- Bleskestad IH, Thorsen IS, Jonsson G, Skadberg Ø, Gøransson LG (2017): The impact of calcineurin inhibitors on neutrophil gelatinase-associated lipocalin and fibroblast growth factor 23 in long-term kidney transplant patients. *Clin Transplant* 31, 1–6
- Brown WR, Thore CR (2011): Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37, 56–74
- Brunnström H, Gustafson L, Passant U, Englund E (2009): Prevalence of dementia subtypes: A 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 49, 146–149
- Buffington ALH, Lipski DM, Westfall E (2013): Dementia: an evidence-based review of common presentations and family-based interventions. *J Am Osteopath Assoc* 113, 768–775
- Cahn-Weiner DA, Boyle PA, Malloy PF (2002): Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Appl Neuropsychol* 9, 187–191
- Cechetto DF, Weishaupt N (Hrsg.): *The cerebral cortex in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders: experimental approaches to clinical issues*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam : Boston 2017
- Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F (2013): Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther* 5, S2
- Choi J, Lee H-W, Suk K (2011): Increased plasma levels of lipocalin 2 in mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 305, 28–33
- Cohen J (1992): A power primer. *Psychol Bull* 112, 155–159
- Concato J, Feinstein AR, Holford TR (1993): The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 118, 201–210
- Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH (2010): Dementia Incidence Continues to Increase with Age in the Oldest Old The 90+ Study. *Ann Neurol* 67, 114–121
- Cova I, Markova A, Campini I, Grande G, Mariani C, Pomati S (2017): Worldwide trends in the prevalence of dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 379, 259–260
- Cowland JB, Borregaard N (1997): Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans.

Genomics 45, 17–23

Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, et al. (2014): Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 128, 755–766

Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM (2013): Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke* 8, 38–45

Cummings JL (1988): Depression in vascular dementia. *Hillside J Clin Psychiatry* 10, 209–231

de Jager W, Bourcier K, Rijkers GT, Prakken BJ, Seyfert-Margolis V (2009): Prerequisites for cytokine measurements in clinical trials with multiplex immunoassays. *BMC Immunol* 10, 52

De la Chesnaye E, Manuel-Apolinar L, Oviedo N, Revilla-Monsalve M, Islas-Andrade S (2016): Gender differences in lipocalin 2 plasmatic levels are correlated with age and the triglyceride/high-density lipoprotein ratio in healthy individuals. *Gaceta Medica de Mexico* 152, 612–617

de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, Rodríguez-Laso A, Reñé R, de las Heras SP, Mateos R, et al. (2009): Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology* 9, 55

Dekens DW, Eisel ULM, Gouweleeuw L, Schoemaker RG, De Deyn PP, Naudé PJW (2021): Lipocalin 2 as a link between ageing, risk factor conditions and age-related brain diseases. *Ageing Research Reviews* 70, 101414

Delacourte A, Buée L (2000): Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 13, 371–376

den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB (2003): Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 126, 170–175

Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F (2009): Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73, 674–680

DGN (2016): Demenz. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07; abgerufen am 19.1.2021.

Donaghy PC, Barnett N, Olsen K, Taylor J-P, McKeith IG, O'Brien JT, Thomas AJ (2017): Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 32, 1163–1171

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, et al. (2014): Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629
- Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K (2017): Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)* 131, 2451–2468
- Edemekong PF, Bomgaars DL, Sukumaran S, Levy SB: Activities of Daily Living. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Emmady PD, Tadi P: Dementia. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Eruysal E, Ravdin L, Kamel H, Iadecola C, Ishii M (2019): Plasma lipocalin-2 levels in the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 11, 646–653
- Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM, Racchumi G, Murphy M, Van Rooijen N, Anrather J, Iadecola C Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest* 126, 4674–4689
- Ferreira AC, Dá Mesquita S, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Palha JA, Marques F (2015): From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? *Prog Neurobiol* 131, 120–136
- Flier WM van der, Scheltens P (2005): Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76, 2–7
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198
- Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A (2006): Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol* 208, 39–46
- Fredman P, Wallin A, Blennow K, Davidsson P, Gottfries CG, Svennerholm L (1992): Sulfatide as a biochemical marker in cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 85, 103–106
- Fu C, Jin X, Chen B, Xue F, Niu H, Guo R, Chen Z, Zheng H, Wang L, Zhang Y (2017): Comparison of the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment executive subtests in detecting post-stroke cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 17, 2329–2335
- Galvin JE (2011): Dementia screening, biomarkers and protein misfolding: Implications

for public health and diagnosis. *Prion* 5, 16–21

Garcia-Esparcia P, López-González I, Grau-Rivera O, García-Garrido MF, Konetti A, Llorens F, Zafar S, Carmona M, del Rio JA, Zerr I, et al. (2017): Dementia with Lewy Bodies: Molecular Pathology in the Frontal Cortex in Typical and Rapidly Progressive Forms. *Front Neurol* 8, 89

Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB (2000): Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *The Lancet* 356, 628–634

Goerdten J, Čukić I, Danso SO, Carrière I, Muniz-Terrera G (2019): Statistical methods for dementia risk prediction and recommendations for future work: A systematic review. *Alzheimers Dement (N Y)* 5, 563–569

Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Júnior C, Herrmann FR, Mulligan R, Michel JP, Bouras C (1997): Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 49, 690–694

Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, et al. (2011): Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42, 2672–2713

Gouw AA, Seewann A, Flier WM van der, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, Geurts JJG (2011): Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 126–135

Greenland S (1989): Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 79, 340–349

Grzegorzczak K, Krajewska M, Weyde W, Jakuszko K, Gniewek A, Klinger M (2011): [Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 65, 849–857

Hachinski V (1994): Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 5, 130–132

Hachinski Vladimir, Iadecola Costantino, Petersen Ron C., Breteler Monique M., Nyenhuis David L., Black Sandra E., Powers William J., DeCarli Charles, Merino Jose G., Kalaria Raj N., et al. (2006): National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke* 37, 2220–2241

Hagnelius N-O, Wahlund L-O, Nilsson TK (2008): CSF/serum folate gradient: physiology and determinants with special reference to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*

25, 516–523

Hamaguchi T, Yamada M (2008): [Genetic factors for cerebral amyloid angiopathy]. *Brain Nerve* 60, 1275–1283

Harrell F: *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis* (Springer Series in Statistics). Springer-Verlag, New York 2001

Harvey PD (2012): Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 14, 91–99

Hénon H, Pasquier F, Leys D (2006): Poststroke Dementia. *CED* 22, 61–70

Hermann P: Biomarker in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der vaskulären Demenz bei zerebraler Mikroangiopathie. Med. Diss. Göttingen 2019

Hermann P, Romero C, Schmidt C, Reis C, Zerr I (2014): CSF Biomarkers and Neuropsychological Profiles in Patients with Cerebral Small-Vessel Disease. *PLOS ONE* 9, e105000

Hermann P, Villar-Piqué A, Schmitz M, Schmidt C, Varges D, Goebel S, Bunck T, Lindemann H, Bogner C, Santana I, et al. (2022): Plasma Lipocalin 2 in Alzheimer's disease: potential utility in the differential diagnosis and relationship with other biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 14, 9

Hildreth KL, Church S (2015): Evaluation and management of the elderly patient presenting with cognitive complaints. *Med Clin North Am* 99, 311–335

Holdorff B (2002): Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci* 11, 19–28

Horwich A (2002): Protein aggregation in disease: a role for folding intermediates forming specific multimeric interactions. *J Clin Invest* 110, 1221–1232

Humpel C (2011): Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol* 29, 26–32

Huppert FA, Brayne C, Gill C, Paykel ES, Beardsall L (1995): CAMCOG--a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychol* 34, 529–541

Iadecola C (2013): The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 80, 844–866

Iadecola C (2017): The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 96, 17–42

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. *Alzheimer's & Dementia* 14, 535–562
- Jagtap A, Gawande S, Sharma S (2015): Biomarkers in vascular dementia: A recent update. *Biomarkers and Genomic Medicine* 7, 43–56
- James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA (2012): Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 307, 1798–1800
- Jellinger KA (2009): Recent advances in our understanding of neurodegeneration. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 1111–1162
- Jellinger KA (2013): Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Front Aging Neurosci* 5, 17
- Jellinger KA, Attems J (2007): Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 257, 80–87
- Jellinger KA, Attems J (2010): Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol* 119, 421–433
- Johnson J, Sims R, Gottlieb G (1994): Differential Diagnosis of Dementia, Delirium and Depression. *Drugs & Aging* 5, 431–445
- Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P, Fazekas F, Schmidt R, et al. (2011): Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology* 76, 1872–1878
- Joutel A, Chabriat H (2017): Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clinical Science* 131, 635–651
- Kanda J, Mori K, Kawabata H, Kuwabara T, Mori KP, Imamaki H, Kasahara M, Yokoi H, Mizumoto C, Thoennissen NH, et al. (2015): An AKI biomarker lipocalin 2 in the blood derives from the kidney in renal injury but from neutrophils in normal and infected conditions. *Clin Exp Nephrol* 19, 99–106
- Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, O'Brien PC, Cha RH, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Edland SD, Kokmen E, et al. (2002): Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14, 198–207
- Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, Knopman DS, Boeve BF, O'Brien PC, Petersen RC, Jack CR (2009): Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* 72, 1519–1525
- Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA (2017): Impact of Multiple Pathologies on the Threshold for Clinically Overt Dementia. *Acta Neuropathol* 134, 171–186

- Kase CS (1991): Epidemiology of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 5, 71–76
- Katz MH (2003): Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 138, 644–650
- Katz S (1983): Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 31, 721–727
- Kavirajan H, Schneider LS (2007): Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 6, 782–792
- Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS (2007): Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 702–706
- Kim H, Jeong E, Juh R, Lee J-H (2012): The Correlation of the White Matter Lesions and Lacunar Infarcts in Patients with Vascular Cognitive Impairment. *Dement Neurocognitive Disord* 11, 67
- Kim Jae-Hong, Ko P-W, Lee H-W, Jeong J-Y, Lee M-G, Kim Jong-Heon, Lee W-H, Yu R, Oh W-J, Suk K (2017): Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia. *Glia* 65, 1471–1490
- Kim M-Y, Kim K, Hong CH, Lee SY, Jung Y-S (2018): Sex Differences in Cardiovascular Risk Factors for Dementia. *Biomol Ther (Seoul)* 26, 521–532
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N (1993): Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 268, 10425–10432
- Kjeldsen L, Bainton DF, Sengeløv H, Borregaard N (1994): Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood* 83, 799–807
- Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, et al. (2016): Aging-related tau astroglipathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 131, 87–102
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW: Alzheimer Disease. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Lanfermann H, Raab P, Kretschmann H-J, Weinrich W, Bültmann E, Giesemann A, Wittforth-Schardt D (Hrsg.): *Klinische Neuroanatomie: kraniale MRT und CT*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2015
- Lange C, Suppa P, Mäurer A, Ritter (geb. Hackmack) K, Pietrzyk U, Steinhagen-Thiessen

- E, Fiebach J, Spies L, Buchert R (2017): Mental speed is associated with the shape irregularity of white matter MRI hyperintensity load. *Brain Imaging and Behavior* 11, 1720–1730
- Larsen JP, Britt W, III, Kido D, Olson BLB, Holshouser BA, Kirsch WM (2007): Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Dementia. *Radiology Case Reports* 2, 102
- Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, MacKinnon AD, Rich PM, Barrick TR, Markus HS (2013): Mechanisms of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease: Multimodal MRI Results from the St George’s Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) Study. *PLOS ONE* 8, e61014
- Lee AY (2011): Vascular Dementia. *Chonnam Med J* 47, 66–71
- Lee J-D, Tsai L-Y, Chen C-H, Wang J-J, Hsiao J-K, Yen C-M (2006): Blood–brain barrier dysfunction occurring in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis*. *Acta Tropica* 97, 204–211
- Lee S, Jha MK, Suk K (2015): Lipocalin-2 in the Inflammatory Activation of Brain Astrocytes. *Crit Rev Immunol* 35, 77–84
- Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA (2008): ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63, 879–884
- Lentini P, de Cal M, Clementi A, D’Angelo A, Ronco C (2012): Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Crit Care Res Pract* 2012, e856401
- Llorens F, Schmitz M, Knipper T, Schmidt C, Lange P, Fischer A, Hermann P, Zerr I (2017): Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer’s Disease Show Different but Partially Overlapping Profile Compared to Vascular Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9, 289
- Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, Diaz-Lucena D, Nägga K, Hansson O, Santana I, Schmitz M, Schmidt C, Varges D, et al. (2020a): Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia. *Nat Commun* 11, 619
- Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, Diaz-Lucena D, Nägga K, Hansson O, Santana I, Schmitz M, Schmidt C, Varges D, et al. (2020b): Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia. *Nat Commun* 11, 619
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Jagust WJ, DeKosky ST, Fitzpatrick A, Breitner J, Lyketsos C, Kawas C, Carlson M (2005): Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology* 64, 1539–1547
- Mahoney FI, Barthel DW (1965): FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL

INDEX. *Md State Med J* 14, 61–65

Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C (2012): Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology* 79, 442–448

Marti-Macia C, Tomasa TM, Sancho A, Galán A, Fernández-Llamazares J, Macias V, Roca J, Gonzalez-Celador R, Amestoy É, Klamburg J, investigadores del estudio COFRADE (2014): [Analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the critical patient]. *Med Intensiva* 38, 146–153

Mayeux R (2004): Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx* 1, 182–188

McCaffrey RJ, Ortega A, Haase RF (1993): Effects of repeated neuropsychological assessments. *Archives of Clinical Neuropsychology* 8, 519–524

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, et al. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113–1124

McVeigh C, Passmore P (2006): Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging* 1, 229–235

Mesquita SD, Ferreira AC, Falcao AM, Sousa JC, Oliveira TG, Correia-Neves M, Sousa N, Marques F, Palha JA (2014): Lipocalin 2 modulates the cellular response to amyloid beta. *Cell Death Differ* 21, 1588–1599

Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, et al. (2017): Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med* 15, 11

Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009): Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 252–265

Morris JC (2000): THE NOSOLOGY OF DEMENTIA. *Neurologic Clinics* 18, 773–788

Musaeus CS, Glerup HS, Høgh P, Waldemar G, Hasselbalch SG, Simonsen AH (2020): Cerebrospinal Fluid/Plasma Albumin Ratio as a Biomarker for Blood-Brain Barrier Impairment Across Neurodegenerative Dementias. *J Alzheimers Dis* 75, 429–436

Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 357, 169–175

Nguyen J, Nishimura N, Fetcho RN, Iadecola C, Schaffer CB (2011): Occlusion of cortical ascending venules causes blood flow decreases, reversals in flow direction, and

- vessel dilation in upstream capillaries. *J Cereb Blood Flow Metab* 31, 2243–2254
- Nishimura N, Rosidi NL, Iadecola C, Schaffer CB (2010): Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab* 30, 1914–1927
- Olsen CG, Clasen ME (1998): Senile dementia of the Binswanger's type. *Am Fam Physician* 58, 2068–2074
- Olsson B, Hertze J, Ohlsson M, Nägga K, Höglund K, Basun H, Annas P, Lannfelt L, Andreasen N, Minthon L, et al. (2013): Cerebrospinal fluid levels of heart fatty acid binding protein are elevated prodromally in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Alzheimers Dis* 34, 673–679
- Pantoni L (2002): Pathophysiology of Age-Related Cerebral White Matter Changes. *CED* 13, 7–10
- Pantoni L (2010): Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9, 689–701
- Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L (2012): Post-Stroke Dementia and Cognitive Impairment. *Manifestations of Stroke* 30, 65–69
- Pendlebury ST, Rothwell PM (2009): Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 8, 1006–1018
- Pernecky R, Tene O, Attems J, Giannakopoulos P, Ikram MA, Federico A, Sarazin M, Middleton LT (2016): Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group. *BMC Medicine* 14, 162
- Peters JL, Weisskopf MG, Spiro A, Schwartz J, Sparrow D, Nie H, Hu H, Wright RO, Wright RJ (2010): Interaction of Stress, Lead Burden, and Age on Cognition in Older Men: The VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 118, 505–510
- Peters N, Opherk C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M (2005): The Pattern of Cognitive Performance in CADASIL: A Monogenic Condition Leading to Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *AJP* 162, 2078–2085
- Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T (2000): Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 31, 2952–2957
- Prince M, Ali G-C, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu Y-T (2016): Recent global

trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alz Res Therapy* 8, 23

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB (2005): Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 128, 2034–2041

Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R (2003): Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 720–724

Ranjbar Taklimie F, Gasterich N, Scheld M, Weiskirchen R, Beyer C, Clarner T, Zendedel A (2019): Hypoxia Induces Astrocyte-Derived Lipocalin-2 in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci* 20, 1271

Rao V, Müller TB, Berntsen EM (2012): [Secondary dementia]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 132, 2069

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, et al. (2011): Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134, 2456–2477

Reboldi G, Angeli F, Verdecchia P (2013): Multivariable Analysis in Cerebrovascular Research: Practical Notes for the Clinician. *CED* 35, 187–193

Rocha Cabrero F, Morrison EH: Lewy Bodies. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021

Román G (2003): Vascular dementia: a historical background. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1, 11–13

Román GC (2002): Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 203–204, 7–10

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A (1993): Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250–260

Roseborough A, Ramirez J, Black SE, Edwards JD (2017): Associations between amyloid β and white matter hyperintensities: A systematic review. *Alzheimers Dement* 13, 1154–1167

Rosenberg GA (2018): Binswanger’s disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem* 144, 634–643

Rosenmann H, Meiner Z (2013): [Frontotemporal dementia: clinical features, genetics, pathogenesis and treatment]. *Harefuah* 152, 661–666, 687

- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R (1986): CAMDEX: A Standardised Instrument for the Diagnosis of Mental Disorder in the Elderly with Special Reference to the Early Detection of Dementia. *The British Journal of Psychiatry* 149, 698–709
- Russo MJ, Allegri RF: Chapter 15 - Cognitive Vascular Impairment: An Overview of Clinical, Diagnosis, and Treatment. In: Martin CR, Preedy VR (Hrsg.): *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. Academic Press, San Diego 2015, 159–166
- Ryan J, Fransquet P, Wrigglesworth J, Lacaze P (2018): Phenotypic Heterogeneity in Dementia: A Challenge for Epidemiology and Biomarker Studies. *Front Public Health* 6, 181
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, et al. (2014): Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 28, 206–218
- Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Lechner A, Fazekas F (2002): Evolution of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2, 16–20
- Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA (2003): Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 60, 1082–1088
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA (2007): Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69, 2197–2204
- Schönborn R: WHO-Definition von Demenz. In: Schönborn R (Hrsg.): *Demenzsensible psychosoziale Intervention : Interviewstudie mit Menschen mit demenziellen Beeinträchtigungen (Best of Pflege)*. Springer Fachmedien, Wiesbaden 2018, 5–6
- Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S (2011): Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens* 29, 1469–1477
- Seno H, Ishino H, Inagaki T, Iijima M, Kaku K, Inata T, Hirai M (1999): A neuropathological study of dementia in nursing homes in Shimane prefecture, Japan: evaluation of the age and gender effect. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54, M312-314
- Sharma R, Sekhon S, Cascella M: *White Matter Lesions*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Sharp ES, Gatz M (2011): The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25, 289–304
- Shashidharamurthy R, Machiah D, Aitken JD, Putty K, Srinivasan G, Chassaing B,

- Parkos CA, Selvaraj P, Vijay-Kumar M (2013): Differential role of lipocalin 2 during immune complex-mediated acute and chronic inflammation in mice. *Arthritis Rheum* 65, 1064–1073
- Sheehan B (2012): Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 5, 349–358
- Sheng Z, Wang S-Z, Green MR (2009): Transcription and signalling pathways involved in BCR-ABL-mediated misregulation of 24p3 and 24p3R. *EMBO J* 28, 866–876
- Shields-Cutler RR, Crowley JR, Miller CD, Stapleton AE, Cui W, Henderson JP (2016): Human Metabolome-derived Cofactors Are Required for the Antibacterial Activity of Siderocalin in Urine. *J Biol Chem* 291, 25901–25910
- Shih AY, Blinder P, Tsai PS, Friedman B, Stanley G, Lyden PD, Kleinfeld D (2013): The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nat Neurosci* 16, 55–63
- Sikkes S a. M, de Lange-de Klerk ESM, Pijnenburg Y a. L, Scheltens P, Uitdehaag BMJ (2009): A systematic review of Instrumental Activities of Daily Living scales in dementia: room for improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 7–12
- Simonsen AH, Hagnelius N-O, Waldemar G, Nilsson TK, McGuire J (2012): Protein markers for the differential diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Proteomics* 2012, 824024
- Skillbäck T, Delsing L, Synnergren J, Mattsson N, Janelidze S, Nägga K, Kilander L, Hicks R, Wimo A, Winblad B, et al. (2017): CSF/serum albumin ratio in dementias: a cross-sectional study on 1861 patients. *Neurobiol Aging* 59, 1–9
- Skovronsky DM, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2006): Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Annu Rev Pathol* 1, 151–170
- Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, Pantoni L, Pasquier F, et al. (2017): The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia* 13, 624–633
- Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, O'Brien J, Pantoni L, Pasquier F, et al. (2018): Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 14, 280–292
- Song J, Kim OY (2018): Perspectives in Lipocalin-2: Emerging Biomarker for Medical Diagnosis and Prognosis for Alzheimer's Disease. *Clin Nutr Res* 7, 1–10
- Sörös P, Whitehead S, Spence JD, Hachinski V (2013): Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol* 9, 174–178
- Staeckenborg SS, van Straaten ECW, van der Flier WM, Lane R, Barkhof F, Scheltens P

- (2008): Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol* 255, 1644–1651; discussion 1813-1814
- Stefura WP, Campbell JD, Douville R, Stinson MJ, Simons FE, Becker AB, HayGlass KT (2008): Ultrasensitive ELISA for measurement of human cytokine responses in primary culture. *Methods Mol Med* 138, 107–119
- Steyerberg EW: Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating (Statistics for biology and health). Springer, New York, NY 2009
- Sturgeon C, Hill R, Hortin GL, Thompson D (2010): Taking a new biomarker into routine use – A perspective from the routine clinical biochemistry laboratory. *Proteomics Clin Appl* 4, 892–903
- Tariq S, Barber PA (2018): Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors. *Journal of Neurochemistry* 144, 565–581
- ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw F-E (2018): Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nature Reviews Neurology* 14, 387–398
- Thal DR, Grinberg LT, Attems J (2012): Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol* 47, 816–824
- Tomimoto H (2011): Subcortical vascular dementia. *Neuroscience Research* 71, 193–199
- Tran L, Ha-Duong T (2015): Exploring the Alzheimer amyloid- β peptide conformational ensemble: A review of molecular dynamics approaches. *Peptides* 69, 86–91
- Traykov L, Baudic S, Thibaudet M-C, Rigaud A-S, Smagghe A, Boller F (2002): Neuropsychological Deficit in Early Subcortical Vascular Dementia: Comparison to Alzheimer's Disease. *DEM* 14, 26–32
- Tsimikas S, Hall JL (2012): Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 60, 716–721
- Tsunoda N, Hashimoto M, Ishikawa T, Fukuhara R, Yuki S, Tanaka H, Hatada Y, Miyagawa Y, Ikeda M (2018): Clinical Features of Auditory Hallucinations in Patients With Dementia With Lewy Bodies: A Soundtrack of Visual Hallucinations. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11623
- Tullberg M, Månsson JE, Fredman P, Lekman A, Blennow K, Ekman R, Rosengren LE, Tisell M, Wikkelsø C (2000): CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, 74–81

- Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ (2004): White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 63, 246–253
- Udaka F, Sawada H, Kameyama M (2002): White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlation. *Ann N Y Acad Sci* 977, 411–415
- van Straaten Elisabeth C.W., Scheltens Philip, Knol Dirk L., van Buchem Mark A., van Dijk Ewout J., Hofman Paul A.M., Karas Giorgos, Kjartansson Olafur, de Leeuw Frank-Erik, Prins Niels D., et al. (2003): Operational Definitions for the NINDS-AIREN Criteria for Vascular Dementia. *Stroke* 34, 1907–1912
- Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, Pillebout E, Berger T, Mak TW, Knebelmann B, et al. (2010): Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 120, 4065–4076
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, et al. (2001): A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32, 1318–1322
- Wallin A, Sjögren M (2001): Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white-matter dementia. *Mech Ageing Dev* 122, 1937–1949
- Wang G, Weng Y-C, Han X, Whaley JD, McCrae KR, Chou W-H (2015): Lipocalin-2 released in response to cerebral ischaemia mediates reperfusion injury in mice. *J Cell Mol Med* 19, 1637–1645
- Wardlaw JM, Sandercock P a. G, Dennis MS, Starr J (2003): Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 34, 806–812
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M (2013): Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 12, 483–497
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ (1996): Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 27, 30–36
- Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R (2008): Validity of the Clinical Diagnostic Criteria for Vascular Dementia: A Critical Review. Part II. *JNP* 20, 162–177
- Writing Committee, Lancet conference (1996): The challenge of the dementias. Writing Committee, Lancet Conference 1996. *Lancet* 347, 1303–1307
- Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M (2017): Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Nutr* 37, 103–130
- Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J (2002): An iron delivery pathway mediated by a lipocalin.

Mol Cell 10, 1045–1056

Yeh Y-H, Chang J-L, Hsiao P-C, Tsao S-M, Lin CH, Kao S-J, Chou M-C, Yang S-F, Chien M-H (2013): Circulating level of lipocalin 2 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. *J Clin Lab Anal* 27, 253–260

Ying H, Jianping C, Jianqing Y, Shanquan Z (2016): Cognitive variations among vascular dementia subtypes caused by small-, large-, or mixed-vessel disease. *Arch Med Sci* 12, 747–753

Zekry D, Gold G (2010): Management of Mixed Dementia. *Drugs Aging* 27, 715–728

Zekry D, Hauw J-J, Gold G (2002): Mixed Dementia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Geriatrics Society* 50, 1431–1438

Zerr I, Schmitz M, Karch A, Villar-Piqué A, Kanata E, Golanska E, Díaz-Lucena D, Karsanidou A, Hermann P, Knipper T, et al. (2018): Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in neurodegenerative dementia: Evaluation of diagnostic accuracy in the differential diagnosis of prion diseases. *Alzheimer's & Dementia* 14, 751–763

Ziegler U, Doblhammer G (2009): [Prevalence and incidence of dementia in Germany-- a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen* 71, 281–290

Zlokovic BV (2008): The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 57, 178–201

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung und Fertigstellung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre.

Zunächst möchte ich Frau Professor Inga Zerr, meiner Doktormutter danken, für die Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit. Durch meine Arbeit im gerontopsychiatrischen Bereich des Asklepios Krankenhauses Göttingen wuchs mein persönliches Interesse an dem klinischen Syndrom der Demenz. Die Einladung in die Demenzforschungsgruppe der Neurologie der UMG, eröffnete mir die Möglichkeit mich im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit mit diesem eindrucksvollen Krankheitsbild auseinanderzusetzen. Auch möchte ich mich für die Gelegenheit einer Famulatur in der Neurologie bedanken. Ich habe die Zeit als große Bereicherung und Motivation empfunden.

Ich bedanke mich bei Frau Professor Claudia Trenkwalder für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitbetreuerin. Ich danke Herrn Doktor Peter Hermann für die Zeit und sein Engagement in der Betreuung meiner Arbeit. Er hatte immer ein offenes Ohr und nahm sich Zeit für konstruktive Kritik und motivierende Gespräche. Die mehrfache Durchsicht dieser Arbeit und aller anderen Vorträge und Paper, die in Verbindung mit dieser Arbeit stehen, seine kritischen Anmerkungen und zielführenden Feedbacks, haben mir dabei geholfen diese Doktorarbeit fertigzustellen.

Ein besonderer Dank gilt allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe der Demenzforschungsgruppe der Neurologie an der UMG. Durch die herzliche Aufnahme und die gute Einarbeitung wurde mir ein unbelasteter Einstieg in die Arbeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin ermöglicht.