

Aus der Klinik für Neurologie  
Direktorin: Frau Prof. Dr. Daniela Berg  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

## **Biomarker bei der cerebralen Amyloidangiopathie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von  
Caroline Elisabeth Weiler  
aus Aachen

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Nils Gerd Margraf, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Andreas van Baalen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel den 05.03.2024

gez.: Frau Priv.-Doz. Dr. Julia Forstenpointner

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	III
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>I Einleitung</b> .....	1
1    Übersicht über Demenzen .....	1
1.1    Definition, Prävalenz und Ätiologie der Demenzkrankheiten .....	1
1.2    Bedeutsamkeit einer frühzeitigen Diagnose .....	2
2    Die vaskuläre Demenz .....	2
2.1    Definition und Subtypen der vaskulären Demenz .....	2
2.2    Die cerebrale Amyloidangiopathie .....	4
3    Die Alzheimer-Demenz .....	5
4    Abgrenzung von CAA und AD .....	6
5    Fragestellungen dieser Arbeit .....	7
<b>II Methoden</b> .....	9
1    Studiendesign und Datengewinnung .....	9
2    Studienteilnehmer .....	9
2.1    Allgemeine Auswahlkriterien für alle Studienteilnehmer .....	9
2.1.1    Allgemeine Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer .....	9
2.1.2    Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer .....	10
2.2    Spezifische Auswahlkriterien der Fall- und Kontrollgruppen .....	10
2.2.1    CAA-Fallgruppe .....	10
2.2.2    AD-Fallgruppe .....	13
2.2.3    Kontrollgruppe .....	18
3    Klinische Daten .....	18
4    Liquoranalysen .....	19
5    Statistik .....	19
5.1    Deskriptive Statistik .....	20
5.2    Induktive Statistik .....	20
6    Metaanalyse .....	22
<b>III Ergebnisse</b> .....	24
1    Deskriptive Statistik .....	24
1.1    Zusammensetzung der Fallgruppen .....	24

---

1.2	cMRT-Auswertung .....	27
1.3	Liquoranalysen.....	28
1.3.1	Unterschiede zwischen den Studiengruppen in den Konzentrationen der Liquor-Biomarker .....	30
1.3.2	Bewertung anderer Einflüsse auf die Biomarker- Konzentrationen .....	32
2	Induktive Statistik .....	32
2.1	ROC- & AUC-Analysen der eigenen Studie .....	32
2.2	ROC- & AUC-Analysen der Metaanalyse .....	34
<b>IV</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>38</b>
1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	38
2	Einordnung dieser Arbeit in die aktuelle Studienlage .....	39
<b>V</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>44</b>
<b>VI</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>VII</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>54</b>
<b>VIII</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>61</b>
<b>IX</b>	<b>Veröffentlichungen der vorgelegten Dissertation</b> .....	<b>62</b>

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Beispiel ROC-Kurve .....	21
<b>Abbildung 2:</b> Boxplot-Diagramme der Liquor-Biomarker dieser Studie aufgeteilt in Studiengruppen .....	29
<b>Abbildung 3:</b> ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker unserer Studie .....	33
<b>Abbildung 4:</b> ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker der Metaanalyse inklusive unserer Studie (ALL) .....	35
<b>Abbildung 5:</b> ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker der Metaanalyse ohne unsere Studie (WO) .....	36

## Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 1:</b> Subtypen der vaskulären Demenz .....	3
<b>Tabelle 2:</b> Modifizierte Boston Kriterien .....	11
<b>Tabelle 3a:</b> National Institute on Aging and Alzheimer's Association Kriterien für die allgemeine Demenz .....	13
<b>Tabelle 3b:</b> Klinische Kriterien des National Institut on Aging and Alzheimer's Association für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit .....	14
<b>Tabelle 3c:</b> Bio- und Bildgebungsmarker im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung.....	16
<b>Tabelle 3d:</b> Zusammenführung der klinischen National Institut on Aging and Alzheimer's Association Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit sowie der Bio- und Bildgebungsmarker.....	17
<b>Tabelle 4:</b> Zusammensetzung der Fallgruppen.....	24
<b>Tabelle 5:</b> Liquor-Biomarker der Stichprobe unserer Studie .....	30
<b>Tabelle 6:</b> Mittlere Differenz der Studiengruppen sowie p-Wert der Tukey post-hoc Tests.....	31
<b>Tabelle 7:</b> Diagnostische Parameter dieser Studie und der Metaanalysen .....	54
<b>Tabelle 8:</b> Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien .....	58

## Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$ -Protein	Amyloid-Beta-Protein
A $\beta$ 40	Amyloid-Beta-Protein mit 40 Aminosäuren
A $\beta$ 42	Amyloid-Beta-Protein mit 42 Aminosäuren
AD	Alzheimer-Demenz
ALL	Metaanalyse inklusive unserer Studie, aus dem Englischen „all“
ANOVA	univariate Varianzanalyse, aus dem Englischen „ANalysis Of VAriance“
AUC	Fläche unter der Kurve, aus dem Englischen „area under the curve“
CAA	cerebrale Amyloidangiopathie
CAAPath	wahrscheinliche cerebrale Amyloidangiopathie mit unterstützender Pathologie nach den modifizierten Boston Kriterien
cCT	craniale Computertomographie
CLEIA	Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit, aus dem Englischen „cerebrospinal fluid“
DemTect	Demenz-Detektions-Test
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICB	intracerebrale Blutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
mBC	modifizierte Boston Kriterien
Mean	Mittelwert, aus dem Englischen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
n	Anzahl
NFT	Neurofibrillen, aus dem Englischen „Neurofibrillary Tangles“
NIA-AA	National Institute of Aging and Alzheimer’s Association
ORBIS	Patientenverwaltungssystem des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p-Tau	phosphoryliertes Tau-Protein
ROC	Receiver-Operating-Characterictic
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung, aus dem Englischen „standard deviation“
STRIVE-Kriterien	STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging

---

SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz im MRT
T2*-GE	T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz im MRT
t-Tau	totales Tau-Protein
WO	Metaanalyse exklusive unserer Studie, aus dem Englischen „without“

# I Einleitung

Diese Arbeit handelt von der cerebralen Amyloidangiopathie (CAA). Der Fokus liegt hierbei insbesondere auf der Diagnostik und wie diese durch Hinzuziehen von Biomarkern aus dem Liquor cerebrospinalis verbessert werden kann.

Bei der CAA werden die Wände der cerebralen Blutgefäße durch Ablagerungen eines Amyloid-Proteins beschädigt (Mandybur, 1986, zitiert nach Thal et al., 2008). Folge ist unter anderem ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen sowie im weiteren Verlauf kognitive Einschränkungen, welche bis zu einer ausgeprägten Demenz voranschreiten können. Da der Hauptgrund dieser Demenz in der Beschädigung der cerebralen Blutgefäße liegt, spricht man von einer vaskulären Demenz (Jellinger, 2007).

## 1 Übersicht über Demenzen

### 1.1 Definition, Prävalenz und Ätiologie der Demenzerkrankheiten

In Deutschland wird jährlich bei schätzungsweise 244.000 Menschen die Diagnose einer mittleren bis schweren Demenzerkrankung gestellt (Ziegler and Doblhammer, 2009). Insgesamt leben jüngsten Schätzungen zufolge etwa 1,6 Millionen Menschen in Deutschland mit Demenz (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020). Neben den körperlichen und psycho-sozialen Problemen, welche sich für die Patienten und ihre Angehörigen ergeben, verursachen Demenzerkrankungen mit jährlichen Kosten von ca. 34 Milliarden Euro (geschätzt für 2016) eine starke Belastung für unser Gesundheitssystem und unsere Gesellschaft (Michalowsky et al., 2019). Aufgrund des demographischen Wandels wird die Demenz als Erkrankung des höheren Alters in den nächsten Jahrzehnten weiter an Bedeutung gewinnen (Ziegler and Doblhammer, 2009)

Im ICD-10-GM-Handbuch wird die Demenz als klinisches Syndrom wie folgt definiert:

„ICD-10-Definition: Demenz (ICD-10-Code – F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßserkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“ (ICD-10-GM Version 2021)

Einer Demenzerkrankung können unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Sie alle haben Störungen höherer kortikaler Funktionen gemeinsam, unterscheiden sich jedoch in der speziellen klinischen Erscheinungsform. Der Funktionsverlust höherer Kognitionen schreitet bei allen Erkrankungen dieses Formenkreises progressiv fort und endet meist in hochgradiger Pflegebedürftigkeit und verkürzter Lebenserwartung. Die Dauer der Erkrankungsverläufe kann sich hierbei sehr variabel gestalten (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Epidemiologischen Studien zufolge machen die Alzheimer-Demenz mit 50-70 % und die vaskuläre Demenz mit 15-25 % den größten Teil der Demenzerkrankungen in Nordamerika und Europa aus (O'Brien & Thomas, 2015; Qiu et al., 2007; Rizzi et al., 2014). Eine klare Abgrenzung dieser beiden Demenzätiologien voneinander ist im klinischen Alltag jedoch nicht immer möglich (Wolters & Ikram, 2019). Erfüllt eine Demenzerkrankung Kriterien einer Alzheimer-Demenz und zeigen sich zusätzlich deutliche vaskuläre Schädigungen in der cerebralen Bildung, spricht man von einer gemischten Demenz (Jellinger, 2007).

## **1.2 Bedeutsamkeit einer frühzeitigen Diagnose**

In den letzten Jahren konnte das Wissen speziell um Pathophysiologie und klinische Verlaufsbilder der verschiedenen Demenzerkrankungen vergrößert werden. Gleichzeitig konnten erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Früh- und Differenzialdiagnostik und in Ansätzen auch in der Behandlung der Demenzerkrankungen erzielt werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Um die Fortschritte der Behandlungsmöglichkeiten weiter ausbauen zu können, ist allerdings ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Prozesse und eine frühzeitige Diagnostik notwendig. Dies ergibt sich einerseits aus den meist progredienten Verläufen der Demenzerkrankungen, bei denen eine frühzeitige Diagnose durch eine bereits früh eingesetzte Therapie eine Pflegebedürftigkeit verzögern kann. Andererseits ist eine genauere und frühe Differentialdiagnostik für die Erforschung neuer, gezielter und erfolgsversprechender Therapiemöglichkeiten unabdingbar (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

## **2 Die vaskuläre Demenz**

### **2.1 Definition und Subtypen der vaskulären Demenz**

Bei der vaskulären Demenz beruht der progressive Abbau kognitiver Fähigkeiten auf der Schädigung des Gehirns durch makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Das ICD-10-GM-Handbuch definiert die vaskuläre Demenz wie folgt:

„ICD-10-Definition: F01.- Vaskuläre Demenz - Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter.“ (ICD-10-GM Version 2021).

Die Gruppe der Erkrankungen, welche zu einer vaskulären Demenz führen können, ist sehr heterogen. Aufgrund dieser Heterogenität sowie den unterschiedlichen Verläufen und zugrundeliegenden Pathologien, werden in der aktuellen Literatur folgende Subtypen unterschieden (s. Tabelle 1):

**Tabelle 1:** Subtypen der vaskulären Demenz

Subtypen der vaskulären Demenz	Bildgebung und pathologische Veränderungen
Multiinfarkt Demenz (kortikale vaskuläre Demenz)	Multiple, kortikale Infarkte
Demenz der kleinen Gefäße (subkortikale vaskuläre Demenz)	Lakunen, ausgedehnte Läsionen der weißen Substanz; Infarkte, Demyelinisierung und Gliose
Strategische Infarkte	Infarkt in strategischer Lokalisation (z. B. Thalamus)
Hypoperfusionsdemenz	Grenzzoneninfarkte, Läsionen der weißen Substanz; unvollständige Infarkte der weißen Substanz
Hämorrhagische Demenz/Hirnblutungen	Hämorrhagische Veränderungen, <i>Assoziation mit CAA möglich</i>
Hereditäre vaskuläre Demenz (CADASIL)	Multiple Lakunen und Läsionen der weißen Substanz, weiße Substanz des Temporallappens betroffen
Alzheimer-Krankheit mit kardiovaskulärer Erkrankung	Kombination aus vaskulären Veränderungen und Atrophie, insbesondere im mesialen Temporallappen; pathologisch eine Mischung aus vaskulärer und degenerativer (Plaque und Tangle) Pathologie

Quelle: in Anlehnung an O'Brien and Thomas, 2015

Da die Progredienz der vaskulären Demenz auf vaskulären Ereignissen wie ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten beruht (s. Table 1), ist auch ein schubweiser Verlauf, mit längeren stabilen Phasen, möglich (Hermann, 2010, S. 270).

## 2.2 Die cerebrale Amyloidangiopathie

Eine der Gefäßerkrankungen, welche zu einer vaskulären Demenz führen kann, ist die cerebrale Amyloidangiopathie (CAA). Sie ist gekennzeichnet durch eine extrazelluläre Ablagerung des Amyloid-Beta-Proteins, vorzugsweise in den Wänden kleiner und mittelgroßer cerebraler und leptomeningealer Gefäße (Glennner, 1984; Scholz, 1938; zitiert nach Thal et al., 2008). Die Folge ist unter anderem ein erhöhtes Risiko für ischämische (Mikro-) Infarkte (Cadavid et al., 2000; Okazaki et al., 1979; Soontornniyomkij et al., 2010), welche in engem Zusammenhang mit der fortschreitenden Demenzsymptomatik stehen (Haglund et al., 2006).

Zusätzlich führen die Amyloid-Ablagerungen zu einer Schädigung der Integrität der Gefäßwände, was beispielsweise die Bildung von Mikroaneurysmen zur Folge hat (Okazaki et al., 1979). Als Konsequenz steigt das Risiko sowohl für cerebrale Mikroblutungen als auch für größere intracerebrale Blutungen (ICB, von lateinisch *intra-* „in“ und *cerebrum* „Gehirn“). Besonders lobäre ICBs des Kortex, des kortiko-subkortikalen Übergangs sowie der subkortikalen weißen Substanz sind mit der CAA assoziiert (Greenberg and Charidimou, 2018; Jellinger, 1977; Smith and Eichler, 2006; Smith and Greenberg, 2009; Vinters, 1987).

Forschungsergebnisse von Yeh et al. (2014) und Meretoja et al. (2012) sehen die CAA, nach der arteriellen Hypertonie, als zweithäufigste Ursache aller primären ICBs an. Sie schätzen, dass bei ca. 12 % (Yeh et al., 2014) bzw. 20 % (Meretoja et al., 2012) der primären ICBs die CAA als zugrunde liegende Pathogenese vorliegt. Zugleich weisen CAA bedingte ICBs eine der höchsten Rezidivraten auf (Yeh et al., 2014). Patienten mit einer CAA sind ebenfalls anfälliger für ICBs, die durch Antikoagulanzen sowie antithrombotische oder thrombolytische Medikamente verursacht werden (Charidimou et al., 2013, a) und weisen eine erhöhte Mortalität als auch Morbidität nach einer ICB auf (Yeh et al., 2014). Die CAA ist somit für einen großen Teil der ICBs verantwortlich und ein wichtiger Faktor, der in der Nachbehandlung von ICBs und Schlaganfällen mit einbezogen werden sollte. Dies wird im klinischen Alltag vor allem bei der Entscheidung zur gerinnungshemmenden Therapie relevant, bei der eine CAA-Diagnose als Kontraindikation diskutiert werden muss (Charidimou et al., 2018, a; Wilson and Werring, 2017).

Angesichts einer angenommenen jährlichen ICB-Inzidenz von 33 von 100.000 und einer 30-Tage-Mortalität von ca. 59 % (Sacco et al., 2009), ist die CAA-Erkrankung somit auch gesundheitspolitisch von erheblicher Bedeutung, nicht nur durch die negativen Folgen des kognitiven Abbaus, sondern auch durch das vermehrte Auftreten lebensbedrohlicher ICBs. Mit diesem

Hintergrundwissen ist die Diagnostik der CAA sowohl für die Demenzdiagnostik als auch im Kontext von Hirninfarkten und Hirnblutungen von großer Bedeutung.

Eine definitive Diagnose der CAA ist zurzeit nur über eine postmortale histopathologische Untersuchung des Hirngewebes möglich (Greenberg & Charidimou, 2018). Im klinischen Alltag ist eine sichere Diagnose somit nicht erreichbar. Um eine weniger invasive Diagnostik der CAA zu ermöglichen, entwickelte 1995 eine Gruppe von Neurologen aus Boston die sogenannten „Boston Kriterien“ (Greenberg et al., 1995), welche 2010 mit den „Modifizierten Boston Kriterien“ (mBC) eine Revision erfuhren (Linn et al., 2010). Sie beruhen vor allem auf neuroradiologischen Befunden, welche jedoch nur zu einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen“, nicht aber zu einer gesicherten Diagnose der CAA führen können.

Die fehlende Sicherheit in der Diagnostik führt im klinischen Alltag zu großer Unsicherheit welche Konsequenzen eine CAA-Diagnose nach den mBC für die weitere Behandlung hat. Bis heute besteht beispielsweise kein einheitlicher Konsens, ob eine CAA-Diagnose nach den mBC eine Kontraindikation hinsichtlich einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregation darstellt. Um in zukünftigen Studien aus Folgen einer CAA Erkrankung Handlungshinweise ableiten zu können, ist eine höhere Sicherheit in der Diagnostik daher unabdingbar.

In aktuellen Studien gibt es Hinweise darauf, dass zusätzliche Biomarker die Diagnostik der CAA verbessern könnten (Banerjee et al., 2020; Martínez-Lizana et al., 2015; Renard et al., 2016; Verbeek et al., 2009). Diese Biomarker werden in Kapitel I.5. näher beleuchtet.

### **3 Die Alzheimer-Demenz**

Die Alzheimer-Demenz (AD) beruht auf der primär neurodegenerativen Alzheimer-Erkrankung, welche nach aktuellen Studienergebnissen mit 50-70 % den Großteil der Demenzerkrankungen ausmacht (Rizzi et al., 2014).

Im ICD-10-GM-Handbuch ist die Alzheimer-Demenz wie folgt beschrieben:

„ICD-10-Definition: F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit - Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative cerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.“ (ICD-10-GM Version 2021)

Liegen Zeichen einer Alzheimer-Demenz zusammen mit Zeichen einer vaskulären Demenz vor, spricht man von einer atypischen oder gemischten Form der Demenz bei Alzheimer-Krankheit (ICD-10-GM Version 2021).

Klinisch gekennzeichnet ist die AD durch einen langsamen Beginn mit eher sukzessiver Verschlechterung kognitiver Funktionen. Hierbei stehen häufig neuropsychologische Defizite in

Bereichen des Gedächtnisses und der Orientierung im Vordergrund (Förstl et al., 2020, S. 1419). Histopathologisch finden sich bei fast allen AD-Patienten Alzheimer-Plaques im Gehirn, welche durch Anreicherung des Amyloid-Beta-Peptids entstehen. Diese Ablagerungen sind meist in der grauen Substanz zu finden und beginnen vornehmlich im Neokortex, von wo sie sich mit Fortschreiten der Krankheit in andere Hirnregionen weiter ausbreiten (Thal et al., 2002). Ein anderes histopathologisches Erkrankungsmerkmal sind Neurofibrillen (NFTs; engl. „Neurofibrillary Tangles“) (Braak and Braak, 1995).

Im klinischen Alltag umfasst die Diagnostik der AD neben einer ausführlichen Anamnese und neurologischen Untersuchung vor allem neuropsychologische Testungen, weiterführende Laboruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren und eine ausführliche Ausschlussdiagnostik. (Förstl et al., 2020, S. 1419–1420).

#### **4 Abgrenzung von CAA und AD**

Sowohl bei der CAA als auch bei der AD sind Ablagerungen des Amyloid-Beta-Proteins im Gehirn zu finden (Greenberg et al., 2020; Hyman et al., 2012; Thal et al., 2008). Das Amyloid-Beta-Protein (A $\beta$ -Protein) entsteht durch proteolytische Spaltung des Beta-Amyloid-Vorläuferproteins, ein integrales Membranprotein, welches in den meisten menschlichen Zellen vorkommt (Haass et al., 1992; zitiert nach Thal et al., 2008). Bei der CAA sind die extrazellulären Ablagerungen des A $\beta$ -Proteins vorzugsweise in den Wänden cerebraler und leptomeningealer Gefäße zu finden (Glennner, 1984; Scholz, 1938; zitiert nach Thal et al., 2008). Bei der AD hingegen finden sich die A $\beta$ -Protein Ablagerungen in Form von extrazellulären „neuritischen“ bzw. „senilen Plaques“ in erster Linie in der grauen Hirnsubstanz, in fortgeschrittenen Stadien aber auch in weiteren Hirnarealen (Thal et al., 2002).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, welche zu dem Amyloid-Ablagerungen führen, sind noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung. Autopsiestudien konnten jedoch mittels immunhistochemischer Methoden strukturelle Unterschiede der Ablagerungen feststellen (Greenberg et al., 2020). Diese Unterschiede beziehen sich vor allem auf die Länge der abgelagerten Amyloid-Proteine. Während in den CAA-typischen Ablagerungen in den Gefäßwänden vor allem 40 Aminosäuren lange Amyloid-Proteine (A $\beta$ 40) zu finden sind, bestehen die neuritischen Plaques der Alzheimer-Patienten hauptsächlich aus längeren, sich über 42 Aminosäuren erstreckenden Amyloid-Proteinen (A $\beta$ 42) (Chen et al., 2017).

Das Wissen um diese Ablagerungen bei der AD wird sowohl im Klinik- als auch im Forschungsalltag bereits zur Diagnostik eingesetzt. Nach den Diagnosekriterien des National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) können beispielsweise erniedrigte A $\beta$ 42-Konzentrationen im Liquor bei Alzheimer-Patienten für die Diagnostik herangezogen werden. Auf

diesen Amyloid-Biomarker wird bereits heute im klinischen Alltag häufiger zurückgegriffen, um eine AD-Diagnose zu bestärken (McKhann et al., 2011). Eine weitere Methode um die Amyloid-Ablagerungen diagnostisch zu nutzen, ist der Nachweis cerebraler Amyloid-Ablagerungen mittels Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie.

Zusätzlich zu den genannten Amyloid-Biomarkern kommen nach den NIA-AA-Diagnosekriterien der AD ebenfalls „Marker für neuronale Schädigung“ im klinischen Alltag zum Einsatz. Neben spezifischen Bildgebungsmarkern (s. Kapitel II. 2.2.2.) werden auch Biomarker für neuronale Schädigung aus dem Liquor cerebrospinalis genutzt, um eine klinische AD-Diagnose zu untermauern. Dabei weisen vor allem erhöhte Spiegel des Tau-Proteins (t-Tau, engl. „total Tau“) bzw. insbesondere des phosphorylierten Tau-Proteins (p-Tau) auf das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung hin (McKhann et al., 2011). Das Tau-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des Zytoskeletts und als mikrotubuliassoziertes Protein beteiligt an neuronalen Transportvorgängen (Förstl et al., 2020, S. 1417). Eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und somit Destabilisierung der Transportvorgänge findet unter anderem durch einen bei der AD typischen Anfall von löslichen A $\beta$ -Oligomeren statt (Förstl et al., 2020, S. 1417). Als Folge bilden sich die intrazellulären Neurofibrillen NFTs (de Jong et al., 2007, S. 1422), welche neben den senilen Plaques als typisches, neuropathologisches Korrelat der AD gelten (Arnold et al., 1991; zitiert nach de Jong et al., 2007).

Um die klinische AD-Diagnose zu unterstützen, werden folglich Biomarker des Liquors, genauer gesagt erniedrigte A $\beta$ 42 und erhöhte t-Tau bzw. p-Tau Spiegel, herangezogen (McKhann et al., 2011).

## 5 Fragestellungen dieser Arbeit

Aufbauend auf dem Wissen, dass die oben genannten Liquor-Biomarker die AD-Diagnostik unterstützen können und es pathophysiologische Überschneidungen zwischen AD und CAA gibt, wurde der Einsatz von Liquor-Biomarkern zur Verbesserung der CAA-Diagnostik näher untersucht. Hierbei fanden vorangegangene Studien Hinweise darauf, dass die Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau eine Diagnostik der CAA ebenfalls verbessern und eine Unterscheidung zwischen an CAA erkrankten Menschen von einerseits gesunden Kontrollpersonen sowie andererseits AD-Patienten einfacher gestalten könnte (Banerjee et al., 2020; Charidimou et al., 2018; Hernandez-Guillamon et al., 2012; Li et al., 2015; Martínez-Lizana et al., 2015; Renard et al., 2016, 2012; Verbeek et al., 2009). In den bisherigen Ergebnissen kann der Nutzen des Heranziehens dieser Liquor-Biomarker jedoch nicht eindeutig geklärt werden und ein besonders für die Klinik wichtiger diagnostischer Algorithmus mit klinisch anwendbaren Grenzwerten bzw. Cut-off-Werten fehlt. Hierbei scheint aufgrund der überlappenden Pathomechanismen besonders die Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten

schwierig zu sein. Die geringe Anzahl von Studienteilnehmer in den bisherigen Studien erschwerte dabei die Bestimmung statistisch validierter Cut-off-Werte.

Auf Basis dieser Überlegungen sollen mit dieser Arbeit folgende Fragestellungen näher untersucht werden:

1. Ist eine Differenzierung zwischen CAA-Patienten und gesunden Kontrollpersonen durch die Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau möglich?
2. Ist eine Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten durch die Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau möglich?
3. Können durch eine, im Vergleich zu vorangegangenen Studien, größere Anzahl an Studienteilnehmern valide Cut-off-Werte zur Differentialdiagnostik der CAA und AD bestimmt werden?

## **II Methoden**

Die Durchführung dieser Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck sowie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Aktenzeichen: B255/18, AZ19-108 und 864/2016BO2).

### **1 Studiendesign und Datengewinnung**

Zur Überprüfung der Fragestellungen wurde das Studiendesign einer multizentrischen, retrospektiven Fall-Kontrollstudie gewählt. Es umfasste die 2 Fallgruppen der (1) CAA-Patienten und der (2) AD-Patienten sowie eine gesunde Kontrollgruppe mit Probanden ohne zentralnervöse Erkrankungen.

Für die Datengewinnung wurde mithilfe des Patientenverwaltungssystem ORBIS in Patientenakten aus den neurologischen Kliniken des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), sowohl am Campus Kiel als auch am Campus Lübeck, nach passenden Probanden gesucht. Weitere Probanden konnten aus dem Patientenpool der neurologischen Universitätsklinik Tübingen und der Biodatenbank des Hertie-Instituts für Hirnforschung in Tübingen gewonnen werden. Es wurden dabei Probanden gesucht, welche zwischen Mai 2014 und November 2019 in einem der oben genannten Zentren untersucht bzw. behandelt wurden. Die Auswahl der Probanden fand unter strenger Beachtung der Auswahlkriterien (s. Kapitel II.2.) und enger Rücksprache mit dem neurologischen Oberarzt PD Dr. med. Dipl.-Psych. Nils G. Margraf und dem Professor für Neurogenetik und molekulare Neurobiologie Prof. Dr. med. Dr. Gregor Kuhlenbäumer statt. Die neuroradiologische Bewertung aller MRT-Bilder wurde durch den Facharzt für Radiologie mit ausgedehnter Erfahrung im Bereich der Neuroradiologie PD Dr. med. Ulf Jensen-Kondering durchgeführt.

### **2 Studienteilnehmer**

#### **2.1 Allgemeine Auswahlkriterien für alle Studienteilnehmer**

##### **2.1.1 Allgemeine Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmer**

Als allgemeine Einschlusskriterien musste für jeden Studienteilnehmer sowohl das Alter als auch das Geschlecht bekannt sein. Weiterhin war eine bei -80°C konservierte Liquorprobe eines jeden Studienteilnehmers eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Bei der

Auswahl der Studienteilnehmer wurde, für eine bessere Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Liquorparameter, auf eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den verschiedenen Studiengruppen geachtet.

### **2.1.2 Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer**

Um eine Verfälschung des t-Taus zu vermeiden, wurden Studienteilnehmer ausgeschlossen, bei denen es in den 4 Monaten vor der Liquorpunktion Hinweise auf einen ischämischen Schlaganfall von  $>1,5\text{cm}$  im Durchmesser oder eine intracerebrale Hirnblutung (ICB, von lateinisch *intra-* „in“ und *cerebraum* „Gehirn“) gab (Hjalmarsson et al., 2014). Um ein unerkanntes intrakraniales Blutungsereignis mit hoher Sicherheit ausschließen zu können, wurde bei allen Studienteilnehmern das Ferritin als Blutungsmarker im Liquor bestimmt.

Eine Ausnahme bezüglich des Hirnblutungs-Kriteriums wurde für drei CAA-Patienten gemacht, welche kurz vor der Liquorabnahme aufgrund von Hirnblutungen in chirurgischer Behandlung waren. Sie alle hatten aufgrund der chirurgischen Intervention eine histopathologische Bestätigung der CAA-Diagnose. In der Auswertung wurden die Liquorparameter dieser drei Studienteilnehmer separat betrachtet um eine evtl. Beeinträchtigung der untersuchten Liquorparameter durch die Hirnblutungen feststellen zu können.

Neurologische Erkrankungen, welche gravierende Veränderungen der zu analysierenden Liquorparameter zur Folge haben könnten, führten grundsätzlich zum Ausschluss aus der Studie. Um eine möglichst nah am alltäglichen Patientenkollektiv orientierte Fallgruppe zu erreichen, führten andere, nicht zentralnervöse Erkrankungen (wie bspw. Hypertonie, periphere Polyneuropathie etc.), nicht zu einem Ausschluss aus der Studie.

## **2.2 Spezifische Auswahlkriterien der Fall- und Kontrollgruppen**

### **2.2.1 CAA-Fallgruppe**

#### **Einschlusskriterien CAA-Fallgruppe**

Das Haupteinschlusskriterium der CAA-Gruppe war die Diagnose einer „wahrscheinlichen CAA“ oder einer „wahrscheinlichen CAA mit unterstützender Pathologie“ nach den modifizierten Boston Kriterien (mBC) (Linn et al., 2010).

#### *Die modifizierten Boston Kriterien*

Die mBC beruhen vor allem auf klinischen und neuroradiologischen Zeichen, welche mit der CAA assoziiert werden (Linn et al., 2010), wie die folgende Auflistung der Kriterien zeigt:

**Tabelle 2:** Modifizierte Boston Kriterien

<p>1. Sichere CAA<sup>a</sup></p> <p>Postmortale pathologische Untersuchung, welche zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lobäre, kortikale oder kortiko-subkortikale Blutung</li> <li>– Schwere CAA<sup>a</sup> mit Vaskulopathie</li> <li>– Fehlen anderer Pathologien bzw. anderer diagnostischer Läsionen</li> </ul>
<p>2. <i>Wahrscheinliche CAA<sup>a</sup> mit unterstützender Pathologie</i></p> <p>Klinische Daten und Gewebeuntersuchung (kortikale Biopsie oder ausgeräumtes Hämatom), welche zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lobäre, kortikale oder kortiko-subkortikale Blutung</li> <li>– Nachweis von CAA<sup>a</sup> in Gewebeuntersuchung</li> <li>– Fehlen anderer Pathologien bzw. anderer diagnostischer Läsionen</li> </ul>
<p>3. <i>Wahrscheinliche CAA<sup>a</sup></i></p> <p>Klinische Daten und Bildgebung (cMRT<sup>b</sup> oder cCT<sup>c</sup>), welche zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mehrere Blutungen beschränkt auf lobäre, kortikale oder kortiko-subkortikale Regionen (Kleinhirnblutungen sind erlaubt) oder</li> <li>– Einzelne Blutung in einer lobären, kortikalen oder kortiko-subkortikalen Region und Nachweis einer fokalen (<math>\leq 3</math> Sulci) oder disseminierten (<math>\geq 4</math> Sulci) superfiziellen Hämosiderose</li> <li>– Alter über 55 Jahre</li> <li>– Fehlen anderer Ursachen für die Blutung oder die superfizielle Hämosiderose</li> </ul>
<p>4. Mögliche CAA<sup>a</sup></p> <p>Klinische Daten und Bildgebung (cMRT<sup>b</sup> oder cCT<sup>c</sup>), welche zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Einzelne Blutung in lobärer, kortikaler oder kortiko-subkortikaler Region oder</li> <li>– Nachweis einer fokalen (<math>\leq 3</math> Sulci) oder disseminierten (<math>\geq 4</math> Sulci) superfiziellen Hämosiderose</li> <li>– Alter über 55 Jahre</li> <li>– Fehlen anderer Ursachen für die Blutung oder die superfizielle Hämosiderose</li> </ul>

a: CAA = cerebrale Amyloidangiopathie; b: cMRT = craniale Magnetresonanztomographie; c: cCT = craniale Computertomographie

Quelle: in Anlehnung an Linn et al., 2010

Bei der Diagnostik der CAA nach den mBC gibt es vier verschiedene Kategorien, welche das Vorliegen einer CAA in absteigender Wahrscheinlichkeit wiedergeben. Die für die CAA typischen lobären, kortikalen oder kortiko-subkortikalen Hirnblutungen spielen dabei auf allen Stufen eine wichtige Rolle.

Eine sichere CAA (Stufe 1) kann nur in einer post-mortalen Untersuchung festgestellt werden. Dabei muss neben mindestens einer CAA-typischen Hirnblutung eine histopathologisch gesicherte, generalisierte CAA festgestellt werden. Andere Pathologien dürfen nicht vorliegen.

Die im klinischen Alltag häufiger anzutreffende Diagnose der wahrscheinlichen CAA wird nach den modifizierten Boston Kriterien in Stufe 2 und 3 unterteilt. Stufe 2, eine „wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie“ liegt dann vor, wenn neben mindestens einer CAA-typischen Hirnblutung der Nachweis von CAA in biopsierten oder im Rahmen einer chirurgischen Intervention gewonnenen Gewebe erfolgt. Auch auf dieser Stufe dürfen keine anderen Pathologien vorliegen. Eine Diagnose auf der 3. Stufe, „wahrscheinliche CAA“, beruht vor allem auf klinischen sowie neuroradiologischen Befunden. Da hier histopathologische Nachweise der CAA fehlen, müssen mindestens zwei CAA-typische Hirnblutungen vorliegen. Liegt nur eine CAA-typische Hirnblutung vor, kann die Diagnose einer „wahrscheinlichen CAA“ nur gestellt werden, wenn zusätzlich eine für die CAA typische superfizielle Hämosiderose nachgewiesen wird. In dieser Diagnostik-Stufe darf es keine andere Ursache für die Blutung oder die Hämosiderose geben und der Patient darf nicht jünger als 55 Jahre sein. Letzteres beruht auf der Gegebenheit, dass die CAA vor allem eine Erkrankung des Alters ist und bei jüngeren Patienten andere Ursachen für eine Hirnblutung weitaus wahrscheinlicher sind.

Für den Fall, dass nur eine einzelne CAA-typische Hirnblutung oder nur eine superfizielle Hämosiderose vorliegt und es keine andere Ursache dafür gibt, kann nur eine „mögliche CAA“ diagnostiziert werden. Dies entspricht der 4. Stufe der mBC. Auch hier darf der Patient nicht jünger als 55 Jahre alt sein (Linn et al., 2010).

### *Bildgebung*

Da eine Diagnose der CAA auf Basis der mBC zum großen Teil auf neuroradiologischen Anzeichen stattgefundenen Blutungsereignisse beruht, musste in dieser Studie die Diagnosestellung auf Grundlage einer kraniellen MRT-Aufnahme basieren, welche sogar kleine Mikroblutungen darstellen kann. Aus diesem Grund wurden nur CAA-Patienten eingeschlossen, für die eine MRT-Aufnahme mit einer T2\*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (T2\*-GE) oder Suszeptibilitätsgewichteten Sequenz (SWI) vorlag (Shams et al., 2015). Die Bewertung der MRT-Bilder wurde verblindet durch einen Facharzt für Radiologie mit ausgedehnter Erfahrung im Bereich der Neuroradiologie PD Dr. med. Ulf Jensen-Kondering durchgeführt. Er bewertete die Bildgebungsparameter auf Basis der STRIVE-Kriterien (STANDards for Reporting Vascular

changes on neuroimaging) (Wardlaw et al., 2013). Der Abstand zwischen Bildgebung und Abnahmezeitpunkt der Liquorprobe durfte  $\pm 3$  Monate nicht überschreiten.

### **Ausschlusskriterien CAA-Fallgruppe**

Patienten mit neuroradiologischen Hinweisen auf eine AD-Erkrankung wurden von der CAA-Gruppe ausgeschlossen. Ein Ausschluss erfolgte ebenfalls, wenn Patienten in der Vergangenheit mit einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) behandelt worden waren. Grund hierfür sind Studienergebnisse, welche eine Ähnlichkeit zwischen Hirnläsionen nach einer HLM-Behandlung und CAA-typischen Läsionen aufzeigen (Jeon et al., 2010). Darüber hinaus führten Hinweise auf eine hereditäre oder inflammatorische Form der CAA zu einem Ausschluss aus der Studie, da der Fokus dieser Arbeit auf der sporadischen Form der CAA lag.

### **2.2.2 AD-Fallgruppe**

#### **Einschlusskriterien der AD-Fallgruppe**

Das Haupteinschlusskriterium der AD-Gruppe war die Diagnose einer Alzheimer-Demenz. Hierfür wurden die Kriterien des National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) (McKhann et al., 2011) herangezogen.

#### *NIA-AA-Diagnosekriterien der Demenz bei Alzheimer-Krankheit*

Die Arbeitsgruppe des NIA-AA stellte 2011 neue Diagnosekriterien der Demenz bei Alzheimer-Krankheit vor. Sie sollen sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung die Diagnostik der Alzheimer-Demenz vereinheitlichen und einfacher gestalten (McKhann et al., 2011).

Die Diagnostik einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit nach den NIA-AA Kriterien ist ein stufenweiser Prozess. Zu Beginn steht die Erfüllung der NIA-AA-Kriterien für die allgemeine Demenz. Sie werden in Tabelle 3a zusammengefasst.

**Tabelle 3a:** National Institute on Aging and Alzheimer's Association Kriterien für die allgemeine Demenz

#### **Kognitive oder verhaltensbezogene Symptome liegen vor, die...**

1. Das Funktionieren bei Alltagsaktivitäten beeinträchtigen
2. Eine Verschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand darstellen
3. Nicht durch ein Delir oder eine psychische Erkrankung erklärbar sind
4. Die kognitive Störung wird diagnostiziert durch die Kombination aus Eigen- und Fremdanamnese und objektiver Bewertung der kognitiven Leistung durch eine kognitive Testung oder eine klinisch-kognitive Untersuchung. Eine neuropsychologische Testung

sollte dann durchgeführt werden, wenn die Anamnese und die kognitive, orientierende klinische Untersuchung nicht ausreichen, um die Diagnose sicher zu stellen.

5. Es müssen mindestens 2 der folgenden Bereiche beeinträchtigt sein:
  - A. Gedächtnisfunktionen
  - B. Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit
  - C. Räumlich-visuelle Funktionen
  - D. Sprachfunktionen
  - E. Veränderungen im Verhalten („Persönlichkeitsveränderungen“)

Quelle: in Anlehnung an McKhann et al. (2011), zitiert nach Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017)

Die Störungen der Kognition und des Verhaltens spielen bei der Diagnose einer Demenz eine besondere Rolle. Ist die Alltagsfunktion durch sie bereits beeinträchtigt, spricht man von einer Demenz. Bei nur leichten Einschränkungen der Kognition und des Verhaltens liegt eine „leichte kognitive Störung“ bzw. „mild cognitive impairment“ (MCI) vor. Die Alltagsfunktion kann hierbei sowohl durch den klinischen Eindruck als auch durch Eigen- und Fremdanamnese bewertet werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Werden die Kriterien der allgemeinen Demenz (s. Tabelle 3a) erfüllt, kommen klinische NIA-AA-Kriterien speziell für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit hinzu. Sie sind in Tabelle 3b dargestellt. Hierbei werden die klinischen Angaben eingeordnet in „wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit“, „mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ und „Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt“. Klinische Ausschlusskriterien werden ebenfalls genannt.

**Tabelle 3b:** Klinische Kriterien des National Institut on Aging and Alzheimer’s Association für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit

#### **Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

1. Allgemeine Demenzkriterien werden erfüllt (s. Tabelle 3a)
2. Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre
3. Eindeutige anamnestische oder beobachtete kognitive Verschlechterung
4. Erste und deutliche Symptome sind:

A. Anamnestische Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich sollte ein Defizit in einer weiteren der oben genannten Bereiche bestehen

B. Non-anamnestische Varianten:

- Sprach-bezogene Variante
- Visuell-räumliche Variante
- Exekutive Variante

Ausschlusskriterien:

1. Substanzielle zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz)
2. Deutliche Symptome für die Lewy-Körperchen-Demenz
3. Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz
4. Hinweis für andere Ursachen der kognitiven Störung

#### **Mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

1. Atypischer Verlauf: typische kognitive Symptomausprägung, aber plötzlicher Beginn oder nicht ausreichende anamnestische Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung oder nicht ausreichende objektive Dokumentation der Verschlechterung
2. Ätiologisch gemischte klinische Präsentation: typische Symptomausprägung, aber mit cerebrovaskulärer Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) oder zusätzlich deutliche Symptome der Lewy-Körperchen-Demenz oder zusätzlich Hinweis für andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen mit erheblichen Effekten auf die Kognition.

#### **Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt**

1. Klinische Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen nicht zu
- 2a. Klinische Kriterien für die wahrscheinliche oder mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, es liegen aber ausreichende Hinweise für eine andere Ursache der Demenz vor (z. B. HIV-Demenz, Morbus Huntington)
- 2b. Klinische Kriterien einer möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, aber sowohl die Amyloid-Marker als auch die Marker für neuronale Schädigung sind negativ.

Quelle: in Anlehnung an McKhann et al. (2011), zitiert nach Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017)

Zur Unterstützung der bisher rein klinischen AD-Diagnostik werden im nächsten Schritt Bio- und Bildgebungsmarker erhoben, welche Hinweise auf den pathophysiologischen Prozess der Alzheimer-Krankheit geben. Hierbei wird zwischen Amyloid-Markern sowie Marker für neuronale Schädigung unterschieden. Welche Untersuchungsergebnisse für einen positiven Amyloid-Marker oder einen positiven Marker für neuronale Schädigung sprechen, ist in Tabelle 3c dargestellt.

**Tabelle 3c:** Bio- und Bildgebungsmarker im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung

Amyloid-Marker	Marker für neuronale Schädigung
Erniedrigung von A $\beta$ 42 im Liquor	Erhöhung von Tau und/oder von phosphoryliertem Tau im Liquor
Amyloid-Nachweis mittels Amyloid-PET <sup>a</sup>	Atrophie des medialen Temporallappens - dargestellt mittels MRT <sup>b</sup>
	Parietotemporaler Hypometabolismus - dargestellt mittels FDG-PET <sup>c</sup>

a: PET = Positronen-Emissions-Tomographie; b: MRT = Magnetresonanztomographie; c: FDG-PET = Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie

Quelle: in Anlehnung an McKhann et al. (2011) zitiert nach Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017)

Am Ende der diagnostischen Untersuchungen steht das Verknüpfen der klinischen Kriterien mit den Bio- bzw. Bildgebungsmarkern (s. Tabelle 3d). Aus dieser Zusammenführung ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit, welche nach den NIA-AA-Kriterien in „geringe Wahrscheinlichkeit“, „mittlere Wahrscheinlichkeit“ und „hohe Wahrscheinlichkeit“ unterteilt wird. McKhann et al. (2011) betonen hierbei, dass auffällige klinische Kriterien (s. Tabelle 3b) eine notwendige Bedingung für die Diagnose der AD darstellen und die Bio- bzw. Bildgebungsmarker (s. Tabelle 3c) eine unterstützende Rolle einnehmen (s. Tabelle 3d).

**Tabelle 3d:** Zusammenführung der klinischen National Institut on Aging and Alzheimer's Association Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit sowie der Bio- und Bildgebungsmarker

Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit:	Notwendige Kriterien, die erfüllt sein müssen:
Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Kriterien sprechen für eine <i>wahrscheinliche</i> Demenz bei Alzheimer-Krankheit (s. Tabelle 3b)</li> <li>2. Amyloid-Marker <i>und</i> Marker für neuronale Schädigung sind positiv (s. Tabelle 3c)</li> </ol>
Mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Kriterien sprechen für eine <i>wahrscheinliche</i> Demenz bei Alzheimer-Krankheit (s. Tabelle 3b)</li> <li>2. Amyloid-Marker <i>oder</i> Marker für neuronale Schädigung sind positiv</li> </ol>
Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD, eine zusätzliche Ätiologie kann aber nicht ausgeschlossen werden	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Kriterien sprechen für eine <i>mögliche</i> Demenz bei Alzheimer-Krankheit (s. Tabelle 3b)</li> <li>2. Amyloid-Marker <i>und</i> Marker für neuronale Schädigung sind positiv</li> </ol>
Geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Kriterien sprechen für eine Demenz, welche wahrscheinlich nicht durch eine Alzheimer-Krankheit bedingt ist</li> <li>2. Amyloid-Marker und Marker für neuronale Schädigung sind negativ</li> </ol>

Quelle: in Anlehnung an McKhann et al. (2011), zitiert nach Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017)

Auf Grundlage der NIA-AA Kriterien erfolgte ein Einschluss in die AD-Fallgruppe, wenn aufgrund der vorliegenden Klinik (vgl. Tabelle 3a, 3b) sowie der Bio- und Bildgebungsmarker (vgl. Tabelle 3c) eine Alzheimer-Erkrankung mit mindestens einer mittleren Wahrscheinlichkeit (vgl. Tabelle 3d) vorlag.

Als Grenzwert für auffällige A $\beta$ 42- und t-Tau bzw. p-Tau-Werte wurden die Grenzwerte des an der initialen (d. h. zum Aufnahmezeitpunkt durchgeführten) Liquoranalyse beteiligten Labors

(Zentrallabor des UKSH oder Labor der Uniklinik Tübingen) zu Rate gezogen. Bei nicht eindeutigen Laborbefunden beriefen wir uns auf die Auswertungstabelle der Firma FujiRebio®, welche auf Grundlage der Arbeiten von Andreasen et al. (2001), (1999) und Hulstaert et al., (1999) multiparametrischen Auswertungsansatz bereitstellt.

Zusätzlich zu der AD-Diagnose musste zur Aufnahme in die AD-Fallgruppe ein MRT-Bild in T2\* oder SWI-Gewichtung vorliegen, welches keinen größeren Abstand als  $\pm 3$  Monate zum Entnahmezeitpunkt der Liquorprobe haben durfte. Auch diese Bilder wurden durch den an der Studie beteiligten Facharzt für Radiologie PD Dr. med. Ulf Jensen-Kondering beurteilt.

### **Ausschlusskriterien der AD-Fallgruppe**

Es wurden alle Patienten aus der AD-Fallgruppe ausgeschlossen, bei denen nach den mBC neuroradiologische Hinweise auf eine CAA-Erkrankung vorlagen. Dazu zählten beispielsweise auch Patienten, welche mehr als eine cerebrale Mikroblutung hatten.

### **2.2.3 Kontrollgruppe**

#### **Einschlusskriterien der Kontrollgruppe**

Das Haupteinschlusskriterium für die Kontrollgruppe war ein unauffälliger Status des zentralen Nervensystems. Hierfür wurde unter anderem auf die Biodatenbank des Hertie-Instituts für Hirnforschung in Tübingen zurückgegriffen, welche einen großen Pool an gelagerten Liquorproben neurologisch gesunder Kontrollprobanden aufweist. Weitere Kontrollprobanden konnten durch den Patientenpool der beteiligten neurologischen Kliniken des UKSH sowie der Universitätsklinik Tübingen gewonnen werden. Bei einigen Kontrollprobanden lagen außerdem unauffällige MRT-Befunde vor, welche durch den Facharzt für Radiologie PD Dr. med. Ulf Jensen-Kondering bestätigt wurden.

#### **Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe**

Für die Kontrollgruppe gab es neben den bereits aufgeführten allgemeinen Ausschlusskriterien für alle Studienprobanden (s. Kapitel II.2.1.) keine weiteren Ausschlusskriterien.

## **3 Klinische Daten**

Die klinischen Daten der Patienten wurden anonymisiert aus den Patientenakten gewonnen. Sie beinhalteten: Alter, Geschlecht, Datum der Klinikaufnahme bzw. Aufnahme in die Studiendatenbank des Hertie-Instituts, Ort und Grund der Klinikaufnahme, Vorerkrankungen inklusive vorher aufgetretener ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfälle, Medikation, Gerinnungsparameter bei Klinikaufnahme, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus,

Rauchen, arterielle Hypertension, Hypercholesterinämie), Datum und Grund der Lumbalpunktion sowie Datum und Grund der MRT-Aufnahme.

Des Weiteren wurde sowohl die Art als auch die Befunde durchgeführter neuropsychologischer Testungen erfasst. Es handelte sich dabei um Testungen, welche im Rahmen von diagnostischen Untersuchungen in den jeweiligen Kliniken durchgeführt wurden. Die vorliegenden neuropsychologischen Tests waren der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Folstein et al., 1975), der Montreal Cognitive Assessment (MoCa) (Nasreddine et al., 2005), die Mattis-Demenz-Skala (Mattis, 1988) und der Demenz-Detektions-Test (DemTecT) (Kessler et al., 2000).

## **4 Liquoranalysen**

Die verwendeten Liquorproben wurden den meisten Studienteilnehmern im Rahmen von diagnostischen Untersuchungen in den jeweiligen Kliniken entnommen. Bei sieben Kontrollprobanden wurden die Liquorproben im Rahmen von vorherigen Studien des Hertie-Instituts für Hirnforschung in Tübingen gewonnen. Die Liquorproben aller Studienteilnehmer wurden bis zur Analyse bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert, auf Trockeneis transportiert und lediglich für die Messvorbereitungen aufgetaut und aliquotiert.

Die Analyse von 93% (111/120) der Liquorproben fand innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Zentrallabor des UKSH am Campus Kiel statt. Die restlichen 9 (7%) Liquoranalysen wurden in den darauffolgenden Wochen im Rahmen der klinischen Routine ebenfalls im Zentrallabor des UKSH am Campus Kiel nach denselben Kriterien durchgeführt. Untersucht wurden sie auf die Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, p-Tau, t-Tau sowie auf Ferritin. Die Liquoranalysen wurden mithilfe der vollautomatischen Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay (CLEIA) Technologie von FujiRebio©, dem LumiPulse, durchgeführt. Dabei wurde besonders auf die vom Hersteller vorgegebenen Kalibrierungen und Kontrollen sowie auf einen kurzen Auftauzeitraum der Liquorproben geachtet.

## **5 Statistik**

Für die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurden die Programme Excel (Version 16.47.1) und das Programm R (Version 3.6.3.) genutzt. Die univariate Varianzanalysen (ANalysis Of VAriance = ANOVA) und die Tukey post-hoc Tests wurden eigenständig durch mich berechnet, die restlichen Analysen wurden von Prof. Dr. med. Dr. Gregor Kuhlenbäumer durchgeführt und durch mich nachvollzogen.

## 5.1 Deskriptive Statistik

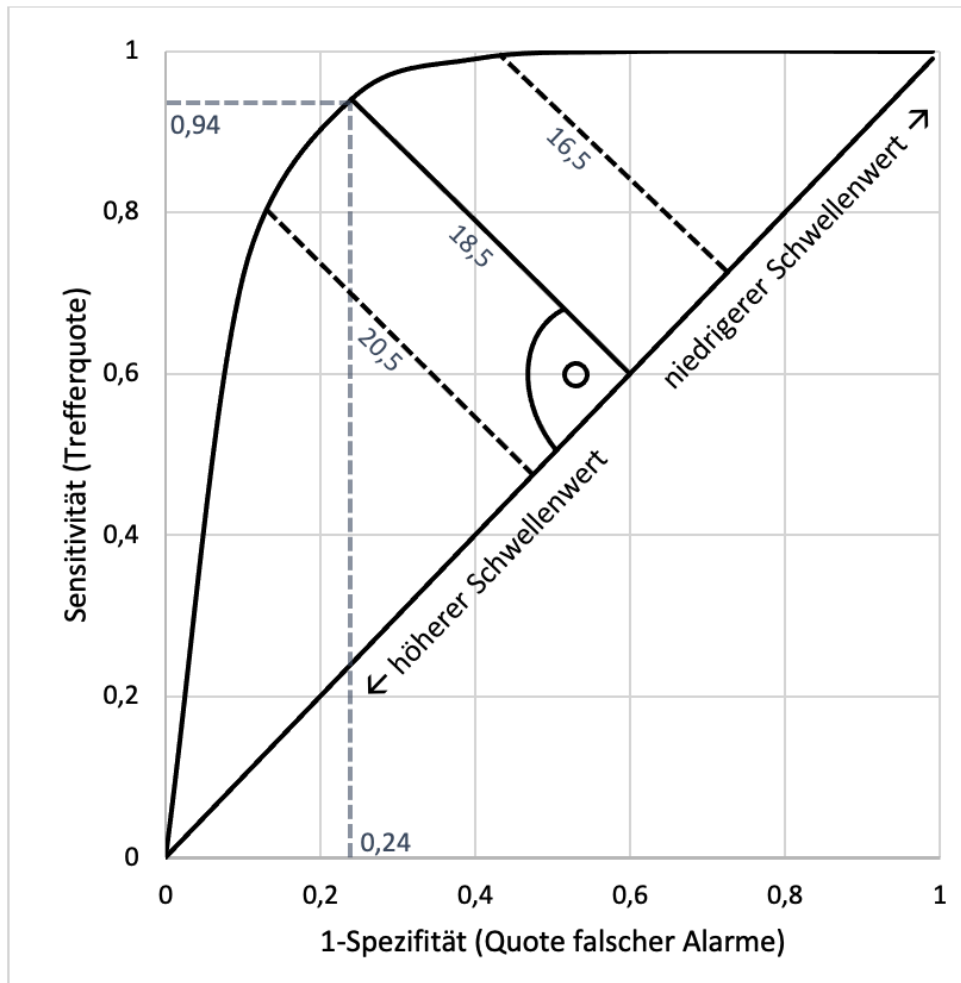
Für die Analyse der Altersunterschiede zwischen den verschiedenen Studiengruppen (CAA vs. AD vs. Kontrollen) wurde, nach Überprüfung auf Normalverteilung mithilfe von Häufigkeits-histogrammen, auf eine univariate Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance = ANOVA) zurückgegriffen. Die Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den 3 Studiengruppen wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests (Synonym: exakter Chi-Quadrat-Test) untersucht.

Zur Analyse von Konzentrationsunterschieden der Liquor-Biomarker zwischen den Studien-gruppen wurden ebenfalls univariate ANOVAs verwendet. Da sie lediglich Auskunft darüber geben, ob, aber nicht zwischen welchen Gruppen es einen signifikanten Unterschied in den Konzentrationen gibt, wurde ein Tukey post-hoc Test zur genaueren Analyse der signifikanten ANOVA Ergebnissen herangezogen. Der Tukey post-hoc Test gab Aufschluss darüber, zwischens welchen Studiengruppen genau die Unterschiede in den Liquor-Biomarkerkonzentrationen zu finden waren. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Lagerungszeit der Liquorproben und den Konzentrationen der Liquor-Biomarker wurde mithilfe der Kendall-Rangkorrelationsanalyse getestet. Um Konzentrationsunterschiede der Liquor-Biomarker zwischen den Geschlechtern zu ermitteln, wurden ungepaarte t-Tests pro Gruppe durchgeführt.

## 5.2 Induktive Statistik

Zur Berechnung von potenziellen Cut-off-Werten, welche eine ausreichend genaue Unterscheidung zwischen zwei verschiedenen Studiengruppen ermöglichen, wurden Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analysen herangezogen.

Eine ROC-Analyse ermöglicht unter Berücksichtigung von geschätzter Sensitivität und Spezifität für jeden denkbaren Cut-off-Wert (Synonym: Schwellenwert) des untersuchten Kriteriums die Erstellung einer sog. ROC-Kurve (s. Abbildung 1). In der ROC-Kurve wird die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität deutlich und „veranschaulicht die Verringerung der Sensitivität zugunsten der Spezifität“ (Goldhammer & Hartig, 2012, S. 178). Der optimale Cut-off-Wert liegt an der Stelle der ROC-Kurve, wo das Lot auf die Hauptdiagonale den größten Abstand zur ROC-Kurve bildet (Goldhammer & Hartig, 2012, S. 178).



**Abbildung 1:** Beispiel ROC-Kurve, Quelle: in Anlehnung an Goldhammer & Hartig, 2012, S. 187, mit Erlaubnis des Springer Verlages

Eine ROC-Kurve ermöglicht unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität aller möglicher Schwellenwerte (bzw. Cut-Off-Werte) das Herausfinden des bestmöglichen Schwellenwerts. Dies gelingt über den maximalen Abstand der ROC-Kurve zur Hauptdiagonalen. In dieser ROC-Kurve ist bei einem Schwellenwert von 18,5 der maximale Abstand zur Hauptdiagonalen erreicht, die Sensitivität für diesen Schwellenwert beträgt hier 94 % und die Spezifität 76 % (100 % - 24 %); zur Illustration sind zusätzlich die Projektionen eingezeichnet, die sich jeweils für einen niedrigeren (16,5) und einen höheren (20,5) Schwellenwert ergeben.

In dieser Arbeit wurde zur Berechnung der ROC-Analysen das pROC-Paket (Version 1.16.2) für das Programm R verwendet. Dabei wurde zur Überprüfung der Fragestellungen (s. Kapitel I.5.) für jeden Liquor-Biomarker separat (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau, p-Tau) und jede mögliche Kombination von zwei Liquor-Biomarkern kombiniert (A $\beta$ 40 vs. A $\beta$ 42, A $\beta$ 40 vs. t-Tau, A $\beta$ 40 vs. p-Tau, A $\beta$ 42 vs. t-Tau, A $\beta$ 42 vs. p-Tau, t-Tau vs. p-Tau) eine ROC-Analyse mit jeweils 2 Studiengruppen als Diagnosegruppen durchgeführt. Eine Bewertung des zusätzlich gemessenen Ferritins zur Unterscheidung der verschiedenen Studiengruppen wurde ebenfalls mithilfe einer ROC-Analyse berechnet. Hieraus ergaben sich 33 ROC-Analysen.

Zur genaueren Bestimmung der Prognosefähigkeit der verschiedenen Liquor-Biomarker und damit ihres diagnostischen Werts, wurde die AUC (engl. Area under the curve = Fläche unter der Kurve) inklusive der Konfidenzintervalle für jede ROC-Kurve berechnet. Die AUC kann zwischen 0,5 und 1 schwanken, wobei 1 die beste Prognosefähigkeit aussagt (Weiß, 2018). Da es in den ROC-Analysen dieser Arbeit um die Differenzierung zwischen jeweils zwei Fallgruppen durch jeweils einen Liquor-Biomarker bzw. eine Liquor-Biomarker-Kombination ging, entspricht eine AUC von 1 für eine optimalen Differenzierungsfähigkeit. Eine AUC von  $< 0,7$  spricht dagegen für eine ungenügende Prognose- bzw. Differenzierungsfähigkeit. Bei Werten von AUC 0,8 oder 0,9 geht man allgemein von einer guten Prognosefähigkeiten aus, wobei der klinische Anspruch (also in diesem Fall: wie sicher soll die Differenzierung sein) am Ende ausschlaggebend für die Bewertung des betrachteten Kriteriums ist (Weiß, 2018). Abschließend wurden die verschiedenen AUCs miteinander auf statistisch signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ) verglichen.

Eine Bewertung bzw. Vergleich verschiedener Cut-off-Werte wurde mithilfe des Youden-Indexes (Youden, 1950) durchgeführt. Er ist definiert als  $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$  und kann zwischen 0 und 1 schwanken (Goldhammer and Hartig, 2012, S. 186). Dabei spricht ein Youden-Index = 1 für einen perfekten Cut-off-Wert (mit Sensitivität & Spezifität = 100 %) und ein Youden-Index = 0 (Sensitivität & Spezifität = 50 %) für einen Cut-off-Wert, welcher nur so gut wie der Zufall ist (Weiß, 2018).

## 6 Metaanalyse

Zur Einordnung der Erkenntnisse dieser Studie in die derzeitige Studienlage wurde im Anschluss an die in Kapitel II.5. erläuterten statistischen Analysen eine Metaanalyse durchgeführt. Hierfür wurde die PubMed Datenbank nach passenden Studien durchsucht, welche mindestens eins der in Kapitel II.4. genannten Biomarker des Liquors untersucht und ihre Ergebnisse bis zum 01.05.2020 veröffentlicht hatten. Als Suchbegriffe wurde „cerebral amyloid angiopathy“ oder „CAA“ in Kombination mit „cerebrospinal fluid“ oder „CSF“ genutzt.

Insgesamt erfüllten 18 Studien diese notwendigen Kriterien. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit unseren Daten zu gewähren, wurden Studien ausgeschlossen, welche ihren Fokus nicht auf die sporadische CAA gelegt hatten. Weiterhin musste die Diagnose der CAA auf Basis der originalen oder der mBC beruhen. Ein weiterer Ausschlussgrund war eine fehlende Kontrollgruppe gemäß unserer Definition (s. Kap. II. 2.2.). Zuletzt mussten für die statistische Auswertung die einzelnen Ergebnisse auf individueller Ebene aus den Veröffentlichungen entnehmbar sein.

Unter Berücksichtigung dieser Auswahlkriterien wurden zusätzlich zu unserer Studie vier weitere Studien anderer Forschungsgruppen in die Metaanalyse mit eingeschlossen. Dabei handelte es sich um die Studien von Verbeek et al. (2009), Martinez-Lizana et al. (2015), Renard et al. (2016) sowie Banerjee et al. (2020).

Für die Nutzung der Studienergebnisse dieser fremden Forschungsgruppen wurden zuerst die Konzentrationen der Liquor-Biomarker auf individueller Ebene mithilfe des „PlotDigitizer“ Programms (<http://plotdigitizer.sourceforge.net/>) aus den veröffentlichten Streudiagrammen extrahiert. Dieses Vorgehen beruhte auf den Studienergebnissen von Jelicic Kadic et al. (2016), welche eine höhere Interrater-Reliabilität bei der Verwendung von Software zur Datenextraktion bescheinigt. Im Anschluss wurden die Verteilungen der Liquor-Biomarkerkonzentrationen in den einzelnen Studien mithilfe von Häufigkeitshistogrammen auf Normalverteilung untersucht.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse trotz unterschiedlicher Zusammensetzungen der Studiengruppen und unterschiedlicher Liquor-Analysemethoden wurden zuerst die Z-Werte für jede individuelle Probe in jeder Studie pro Biomarker berechnet. Dies geschah über die Berechnung der Mittelwerte (Mean) und der Standardabweichungen (SD) der jeweiligen Liquor-Biomarkerkonzentrationen der Kontrollgruppen. Im Anschluss wurden dieselben statistischen Analysen wie bereits in Kapitel II.5. beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse wurden einmal mit unserer Studie (ALL) und einmal ohne unsere Studie (WO) berechnet.

### III Ergebnisse

#### 1 Deskriptive Statistik

##### 1.1 Zusammensetzung der Fallgruppen

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte wie in Kapitel II beschrieben. Tabelle 4 zeigt die Zusammensetzung der Fallgruppen inklusive der behandelnden neurologischen Kliniken, der Geschlechtsverteilung, des Alters, der vorliegenden MRT-Feldstärke und - Sequenz sowie der Art und Anzahl von Auffälligkeiten in den cMRTs.

**Tabelle 4:** Zusammensetzung der Fallgruppen

		<b>CAA<sup>a</sup></b> <b>(n<sup>i</sup> = 31)</b>	<b>AD<sup>b</sup></b> <b>(n<sup>i</sup> = 28)</b>	<b>Kontrollen</b> <b>(n<sup>i</sup> = 30)</b>
Zentrum (n <sup>i</sup> /%)		Kiel: 22/71% Lübeck: 4/13% Tübingen: 5/16%	Kiel: 13/47% Lübeck: 4/14% Tübingen: 11/39%	Kiel: 17/57% Lübeck: 4/13% Tübingen: 9/30%
Geschlecht (n <sup>i</sup> /%)	Weiblich Männlich	13/42% 18/58%	16/57% 12/43%	17/56% 13/44%
Alter (mittlere SD <sup>c</sup> )		75,1 Jahre (5,3)	71,1 Jahre (7,7)	72,5 Jahre (7,8)
MRT-Feldstärke (n/%)	1,5 Tesla 3 Tesla	25/81% 6/19%	22/79% 6/21%	11/79% 3/21%
MRT-Sequenz (n <sup>i</sup> /%)	SWI <sup>d</sup> T2* GRE <sup>e</sup>	27/87% 4/13%	10/36% 18/64%	6/43% 0/0
ICB <sup>f</sup> (n/%)	Akut Chro- nisch	3/10% 5/16%	0/0 0/0	0/0 0/0
cSS <sup>g</sup> (n <sup>i</sup> /%)		14/45%	0/0	0/0
SAB <sup>h</sup> (n <sup>i</sup> /%)		3/10%	0/0	0/0

		CAA <sup>a</sup> (n <sup>i</sup> = 31)	AD <sup>b</sup> (n <sup>i</sup> = 28)	Kontrollen (n <sup>i</sup> = 30)
Akuter Infarkt (n <sup>i</sup> /%)	Embolisch	3/10%	0/0	0/0
	Lakunär	4/13%	0/0	0/0
Chronischer Infarkt (n <sup>i</sup> /%)	Embolisch	3/10%	3/11%	1/3%
	Lakunär	7/23%	2/7%	0/0

a: CAA = Cerebrale Amyloidangiopathie; b: AD = Alzheimer-Demenz; c: SD = Standardabweichung; d: SWI = Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz; e: T2\*GRE = T2\*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz; f: ICB = intracerebrale Blutung; g: cSS = corticale superfizielle Siderose; h: SAB = Subarachnoidalblutung, i: n = Anzahl

Quelle: in Anlehnung an Margraf et al., 2022

Auf Grundlage der Auswahlkriterien konnten insgesamt 31 Patienten für die CAA-Fallgruppe gewonnen werden. Das Durchschnittsalter der CAA-Fallgruppe betrug 75,1 Jahre (SD = 5,3) und rund 58% der CAA-Studienteilnehmer waren männlich (s. Tabelle 4). Von den 31 eingeschlossenen CAA-Patienten erfüllten 26 Patienten die Kriterien der mBC zur Diagnose einer „wahrscheinlichen CAA“, fünf Patienten erfüllten die Kriterien zur Diagnose einer „wahrscheinlichen CAA mit unterstützender Pathologie“ (CAApath).

Obwohl, in Übereinstimmung mit den mBC, die kognitive Leistungsfähigkeit keinen Einfluss auf die Aufnahme in die CAA-Fallgruppe hatte, wurden die vorliegenden neuropsychologischen Testungen der CAA-Patienten ausgewertet. Dabei sprachen die Testergebnisse bei 13 Patienten für eine vorliegende Demenz, sieben Patienten zeigten eine leichte kognitive Störung (MCI) und vier Patienten zeigten keine kognitiven Einschränkungen. Für die restlichen sieben Patienten lagen keine neuropsychologischen Testungen vor.

Die AD-Fallgruppe bestand aus insgesamt 28 AD-Patienten. Das Durchschnittsalter der AD-Fallgruppe betrug 71,1 Jahre (SD = 7,7) und 57% der AD-Studienteilnehmer waren weiblich (s. Tabelle 4).

In die Kontrollgruppe konnten mithilfe der Auswahlkriterien 30 zentralnervös gesunde Studienteilnehmer eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 72,5 Jahre (SD = 7,8) und 56% der Kontrollprobanden waren weiblich (s. Tabelle 4). Sieben der Kontrollprobanden waren neurologisch gesunde Kontrollpatienten aus der Biodatenbank des Hertie-Instituts für Hirnforschung in Tübingen. Alle weiteren 23 Kontrollprobanden hatten sich in einer der teilnehmenden neurologischen Kliniken aufgrund von Beschwerden vorgestellt.

Bei neun dieser 23 Kontrollprobanden konnten peripher-neurologische aber keine zentralnervösen Erkrankungen festgestellt werden, bei zwei weiteren wurden Muskelerkrankungen diagnostiziert. Die restlichen 12 der 23 Kontrollprobanden aus den neurologischen Kliniken wurden nach gründlichen Untersuchungen als neurologisch gesund bewertet. Von insgesamt sieben (23%) Kontrollprobanden lagen neuropsychologische Testungen vor, welche alle unauffällig waren.

Die in Kapitel II.2. beschriebene angestrebte Ähnlichkeit in Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den verschiedenen Studiengruppen konnte für das Alter durch eine nicht signifikante ANOVA ( $p = 0,08$ ) und für die Geschlechtsverteilung mithilfe eines nicht signifikanten Chi-Quadrat-Tests ( $p = 0,4$ ) bestätigt werden.

### **Patienten mit wahrscheinlicher CAA und unterstützender Pathologie**

Insgesamt konnten fünf Patienten in diese Studie aufgenommen werden für die pathologische Befunde vorlagen, welche die CAA-Diagnose unterstützten. Die Bewertung ihrer cMRT-Bilder mithilfe der mBC bestätigte die Zugehörigkeit in die Kategorie „wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie“.

Wie bereits in Kapitel II.2.1.2. erläutert, hatten drei der fünf CAAspath-Patienten kurz vor ihrer Liquorpunktion eine ICB (jeweils vier, fünf und sechs Wochen davor). Da eine ICB in den vier Monaten vor der Liquorpunktion zu den allgemeinen Ausschlusskriterien (s. Kapitel II.2.1.2.) zählte, womit eine Verfälschung des t-Taus ausgeschlossen werden sollte, wurden ihre t-Tau Konzentrationen gesondert betrachtet. Da sich ihre Konzentrationen des Liquor-Biomarkers nicht signifikant von den anderen CAA-Patienten unterschieden, wurden sie in die Auswertung eingeschlossen. Dies geschah auch unter dem Aspekt, dass eine pathologisch gesicherte CAA-Diagnose, wie bereits erwähnt, im klinischen Alltag selten umsetzbar und damit diese Probanden für die Auswertung von besonderer Bedeutung waren.

Ein weiterer CAAspath-Patient hatte sieben Tage vor seiner Liquorpunktion einen ischämischen Schlaganfall, welcher im cMRT 5 mm im Durchschnitt maß. Da der Durchschnitt damit unter dem allgemeinen Ausschlusskriterium von 1,5 cm für ischämische Schlaganfälle blieb (s. Kapitel II.2.) wurde auch dieser CAAspath-Patient in die Auswertung eingeschlossen. Sein histopathologischer CAA-Befund wurde im Rahmen einer Hirnbiopsie aufgrund einer unbekanntem Vigilanzminderung durchgeführt, es konnte jedoch keine zentralnervöse Ursache außer dem beschriebenen Schlaganfall festgestellt werden. Trotz fehlender objektiver Ausschlussgründe wurden auch seine Konzentrationen der Liquor-Biomarker gesondert betrachtet. Da die Konzentrationen sich nicht signifikant von den anderen CAA-Patienten unterschieden, wurde dieser Proband ebenfalls in die Auswertung eingeschlossen.

Der histopathologische CAA-Befund des letzten CAApath-Patienten lag aufgrund einer Hämatomausräumung vor, welche sieben Jahre vor der in die Studie eingeschlossenen Liquorpunktion durchgeführt wurde. In den vier Monaten vor der Liquorpunktion hatten keine weiteren ICBs oder ischämischen Schlaganfälle stattgefunden, wodurch auch er in die Auswertung eingeschlossen werden konnte.

Zur besseren Darstellung dieser besonderen CAApath Gruppe sind die Konzentrationen ihrer Liquor-Biomarker in den Box-Plot-Diagrammen gesondert hervorgehoben (s. Abbildung 2 in Kapitel III.1.3.).

## 1.2 cMRT-Auswertung

Tabelle 4 zeigt die Daten der cMRT-Auswertungen im Überblick. Insgesamt lagen die meisten (59%) MRT-Aufnahmen in einer SWI-Gewichtung vor, wobei in der CAA-Gruppe signifikant häufiger (87%) eine SWI-Gewichtung im Vergleich zu den anderen Gruppen vorlag (AD-Gruppe: 36%; Kontrollgruppe: 43%;  $p=0,00002$ , exakter Test nach Fisher). Die meisten cMRTs wurden mit einem 1,5-Tesla-MRT durchgeführt, dies war über alle Gruppen gleich (CAA-Gruppe: 81%; AD-Gruppe: 79%; Kontrollgruppe: 79%).

### CAA-Patienten

Aufgrund der Auswahlkriterien lag für jeden CAA-Patienten eine cMRT-Aufnahme in T2\* (13 %) oder SWI (87 %) Gewichtung vor. Bei allen in die Studie aufgenommenen CAA-Patienten konnten CAA-typische Mikroblutungen festgestellt werden, wobei elf CAA-Patienten weniger als zehn Mikroblutungen und 20 CAA-Patienten mehr als zehn Mikroblutungen aufwiesen.

Die ebenfalls für die CAA typischen Schlaganfälle konnten bei 17 CAA-Patienten in der Vorgeschichte festgestellt werden. Als akute Schlaganfälle wurden solche gewertet, welche in den vier Monaten vor der Lumbalpunktion stattgefunden hatten. Insgesamt waren sieben CAA-Patienten von diesen akut gewerteten Schlaganfällen betroffen, welche jedoch einen Durchmesser von unter 1,5 cm aufwiesen. Somit musste, entsprechend unseren Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel II.2.), kein Ausschluss dieser Patienten erfolgen. Darüber hinaus wiesen drei CAA-Patienten Subarachnoidalblutungen (SAB) auf und bei insgesamt 14 CAA-Patienten konnte, die für die CAA ebenfalls sehr typische, corticale superfizielle Siderose festgestellt werden. Akute ICBs wurden bei insgesamt drei CAA-Patienten in der cMRT-Auswertung festgestellt. Dabei handelte es sich um die in Kapitel II.2.1.2 und III.1.1. bereits erwähnten Patienten, bei denen durch eine chirurgische Intervention ihrer ICBs eine histopathologische Bestätigung ihrer CAA-Diagnose vorlag.

Um eine mögliche Beeinflussung des Liquor-Biomarkers t-Tau durch die Schlaganfälle (Hjalmarsson et al., 2014) bei den CAA-Probanden ausschließen zu können, wurden die t-Tau Konzentrationen der Patienten mit akuten Schlaganfällen und SABs zuerst separiert begutachtet. Da sich jedoch bei den ausgewählten Probanden t-Tau-Konzentrationen im Liquor zeigten, welche im typischen Bereich der anderen CAA-Patienten lagen, wurden diese Patienten in unsere Gesamtanalyse eingeschlossen. Die Patienten, welche akute ICBs aufwiesen, wurden durch ihre Gruppenzugehörigkeit zu CAA-Patienten mit unterstützender Pathologie (CAApath) generell separiert betrachtet.

### **AD-Patienten**

Aufgrund der Auswahlkriterien lag ebenfalls für jeden AD-Patienten eine cMRT-Aufnahme in T2\* (64 %) oder SWI-Gewichtung (36 %) vor. Da CAA-typische Hirnläsionen zum Ausschluss aus der AD-Fallgruppe führten (s. Kapitel II.2.2.2.), wiesen in der AD-Fallgruppe lediglich zwei Probanden jeweils eine Mikroblutung auf. Diese Mikroblutungen waren jedoch durch ihre Lokalisation (Kleinhirn und periventrikulär) nicht mit einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen CAA“ nach den mBC vereinbar, wodurch sie nicht ausgeschlossen werden mussten.

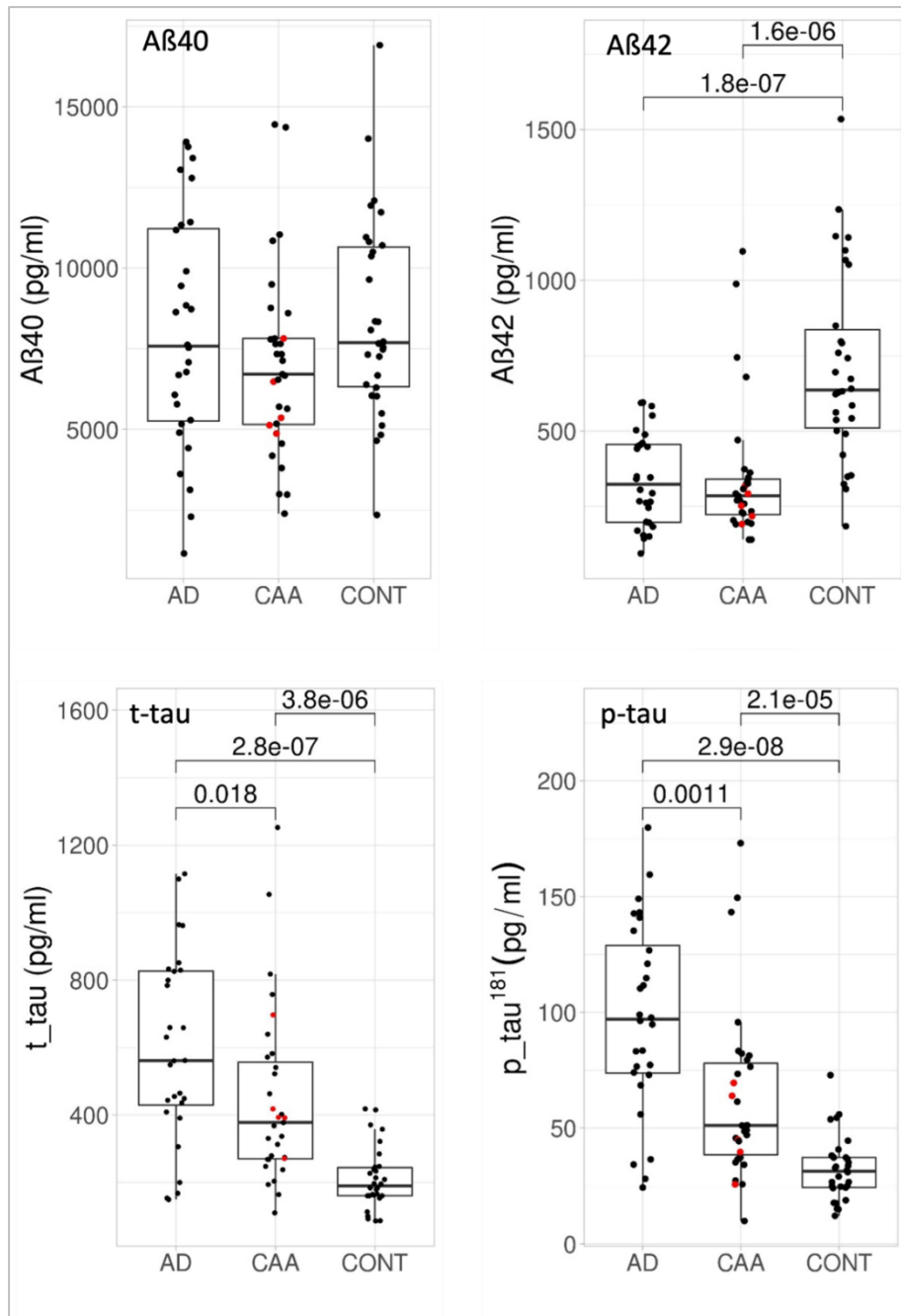
### **Kontrollprobanden**

Da für den Einschluss in die Kontrollgruppe keine cMRT-Aufnahme vorliegen musste (s. Kapitel II.2.) lagen nur bei 14 Kontrollprobanden (47%) cMRT-Aufnahmen vor (6 SWI, 0 T2\*, 8 andere Gewichtungen). Bei diesen 14 Probanden gab es in den cMRT-Aufnahmen keine Hinweise auf zentralnervöse Erkrankungen oder sonstige pathologische Befunde.

## **1.3 Liquoranalysen**

Zuerst wurden die Konzentrationen der Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau untersucht, im Anschluss berechneten wir das Verhältnis von A $\beta$ 42/A $\beta$ 40.

In Abbildung 2 werden die Konzentrationen der Liquor-Biomarker mithilfe von Boxplot-Diagrammen abgebildet. Die Liquor-Biomarkerkonzentrationen der fünf eingeschlossenen CAApath-Patienten werden in den Boxplott-Diagrammen gesondert durch rote Punkte dargestellt. Sie lagen größtenteils innerhalb des Interquartilbereichs der entsprechenden Liquor-Biomarker aller CAA-Patienten. Die wenigen Ausreißer lagen innerhalb von  $\pm 1,5$  Quartilen.



**Abbildung 2:** Boxplot-Diagramme der Liquor-Biomarker dieser Studie aufgeteilt in Studien-  
gruppen, Quelle: Margraf et al., 2022

Konzentrationen in pg/ml; die Box umfasst 50 % der Stichproben (IQR) und die Whisker erstrecken sich über 1,5 Quartile auf jeder Seite der Box; die Klammern zeigen die signifikanten Unterschiede inklusive ihrer p-Werte an.

AD = Patienten mit Alzheimer-Demenz

CAA = Patienten mit „wahrscheinlicher cerebraler Amyloidangiopathie“ nach den modifizierten Boston Kriterien; rote Punkte stellen die Patienten mit „wahrscheinlicher cerebraler Amyloidangiopathie mit unterstützender Pathologie“ nach den modifizierten Boston Kriterien dar (CAAp<sub>ath</sub>)

Cont = gesunde Kontrollprobanden

### 1.3.1 Unterschiede zwischen den Studiengruppen in den Konzentrationen der Liquor-Biomarker

#### ANOVA

Als nächstes wurde ein Vergleich der gemittelten Konzentrationen der Liquor-Biomarker zwischen den verschiedenen Studiengruppen mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA durchgeführt (s. Tabelle 5). Dabei wird deutlich, dass sowohl A $\beta$ 42 als auch t-Tau und p-Tau signifikant zwischen den drei Studiengruppen unterscheiden konnten ( $p < 0,01$ , Tabelle 5). Für A $\beta$ 40 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen gefunden werden ( $p = 0,21$ , Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Liquor-Biomarker der Stichprobe unserer Studie

Parameter	CAA <sup>a</sup> (n = 31) Mittelwert (SD <sup>e</sup> )	AD <sup>b</sup> (n=28) Mittelwert (SD <sup>e</sup> )	Cont. <sup>c</sup> (n = 30) Mittelwert (SD <sup>e</sup> )	ANOVA <sup>d</sup> p-Wert
<b>A<math>\beta</math>40</b>	7008 pg/ml (2896)	7997 pg/ml (3649)	8443 pg/ml (3102)	0,21
<b>A<math>\beta</math>42</b>	347 pg/ml (228)	340 pg/ml (154)	709 pg/ml (317)	<0,01
<b>t-Tau</b>	444 pg/ml (259)	597 pg/ml (280)	211 pg/ml (91)	<0,01
<b>p-Tau</b>	62 pg/ml (37)	98 pg/ml (41)	32 pg/ml (14)	<0,01

a: CAA = Patienten mit cerebraler Amyloidangiopathie; b: AD = Patienten mit Alzheimer-Demenz;

c: Cont = Kontrollprobanden; d: ANOVA = einfaktorielle Analysis of Variance = Varianzanalyse über alle 3 Gruppen hinweg; e: SD = Standardabweichung

Quelle: Margraf et al., 2022

### Tukey post-hoc Tests

Zur genaueren Bewertung der Konzentrationsunterschiede zwischen den verschiedenen Studiengruppen wurden im Anschluss Tukey post-hoc Tests durchgeführt (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Mittlere Differenz der Studiengruppen sowie p-Wert der Tukey post-hoc Tests

	<b>CAA<sup>a</sup> vs. AD<sup>b</sup></b>	<b>CAA<sup>a</sup> vs. Cont.<sup>c</sup></b>	<b>AD<sup>b</sup> vs. Cont.<sup>c</sup></b>
<b>Aβ40</b> Mittlere Differenz (p-Wert)	988,91 pg/ml (p>0,05)	1434,72 pg/ml (p>0,05)	445,81 pg/ml (p>0,05)
<b>Aβ42</b> Mittlere Differenz (p-Wert)	6,65 pg/ml (p>0,05)	<i>361,80 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )	<i>368,45 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )
<b>T-Tau</b> Mittlere Differenz (p-Wert)	<i>153,34 pg/ml</i> ( <i>p=0,018</i> )	<i>232,32 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )	<i>385,66 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )
<b>p-Tau</b> Mittlere Differenz (p-Wert)	<i>35,28 pg/ml</i> ( <i>p=0,0011</i> )	<i>30,12 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )	<i>65,41 pg/ml</i> ( <i>p&lt;0,01</i> )

a: CAA = Patienten mit cerebraler Amyloidangiopathie; b: AD = Patienten mit Alzheimer-Demenz;

c: Cont. = Kontrollprobanden

Signifikante Ergebnisse sind kursiv dargestellt

#### CAA- vs. AD-Patienten

Der Vergleich CAA- vs. AD-Fallgruppe zeigte, dass sowohl die t-Tau- ( $p<0,05$ ) als auch p-Tau-Konzentrationen ( $p<0,01$ ) in der CAA-Fallgruppe signifikant niedriger als in der AD-Fallgruppe waren. Die Konzentrationen von Aβ40 und Aβ42 unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen diesen beiden Fallgruppen.

#### CAA-Patienten vs. gesunde Kontrollpersonen

Sowohl für Aβ42, t-Tau und p-Tau konnten signifikante ( $p<0,01$ ) Konzentrationsunterschiede zwischen der CAA-Fallgruppe und der Kontrollgruppe mit dem Tukey post-hoc Test festgestellt werden. Dabei waren in der CAA-Fallgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe die Aβ42-Konzentrationen signifikant niedriger, die t-Tau- und p-Tau-Konzentrationen signifikant höher. Für Aβ40 ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ( $p>0,05$ ).

### *AD-Patienten vs. gesunde Kontrollpersonen*

Der Tukey post-hoc Test zeigte im Vergleich der AD-Fallgruppe mit der Kontrollgruppe bei den Liquor-Biomarkern A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau signifikante ( $p < 0,01$ ) Konzentrationsunterschiede. Auch hier waren in der AD-Fallgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe die A $\beta$ 42-Konzentrationen signifikant niedriger sowie die t-Tau- und p-Tau-Konzentrationen signifikant höher. Für A $\beta$ 40 ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen der AD-Fallgruppe und der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ).

### **1.3.2 Bewertung anderer Einflüsse auf die Biomarker-Konzentrationen**

Die Lagerungszeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Konzentrationen der Liquor-Biomarker (A $\beta$ 40  $p = 0,21$ , A $\beta$ 42  $p = 0,42$ , t-Tau  $p = 0,08$ , p-Tau = 0,12). Außerdem unterschieden sich die Biomarkerkonzentrationen nicht signifikant zwischen den verschiedenen Geschlechtern innerhalb einer Fallgruppe ( $p$  zwischen 0,09 bis 0,98).

## **2 Induktive Statistik**

### **2.1 ROC- & AUC-Analysen der eigenen Studie**

Die einzelnen Ergebnisse der in Kapitel II.5. beschriebenen 33 ROC-Analysen, inklusive ihrer berechneten optimalen Cut-off-Werte, werden in Tabelle 7 im Anhang dargestellt. Übersichtshalber werden hier nur die wichtigsten Ergebnisse vorgestellt.

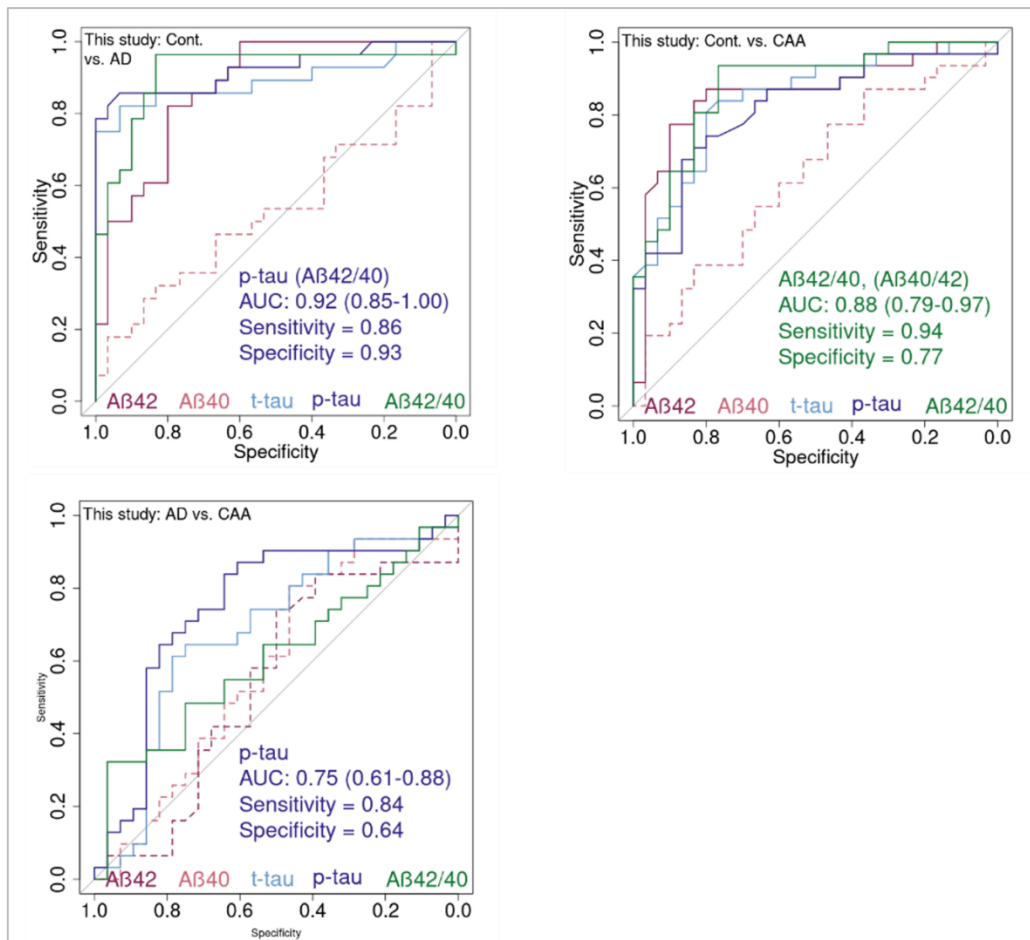
Abbildung 3 zeigt die verschiedenen ROC-Kurven im Vergleich miteinander sowie die AUC-Analyse des Liquor-Biomarkers mit der größten AUC (inklusive 95 %igem Konfidenzintervall, Sensitivität und Spezifität).

Sowohl im Vergleich der AD-Fallgruppe mit der CAA-Fallgruppe als auch im Vergleich der AD-Fallgruppe mit der Kontrollgruppe war p-Tau der Liquor-Biomarker mit der größten AUC (0,75 (KI 0,61 - 0,88) bzw. 0,92 (KI 0,85 - 1), s. Abbildung 3). Er zeigte also die stärkste Differenzierungsfähigkeit der jeweiligen Gruppen. Die optimalen Cut-off-Werte auf Basis unserer Studiengruppen wären im Fall AD vs. CAA p-Tau = 83pg/ml und im Fall AD vs. Kontrollgruppe p-Tau = 55pg/ml (s. Tabelle 7 im Anhang). Beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der CAA-Fallgruppe zeigte das A $\beta$ 42/40-Verhältnis mit einer AUC von 0,88 (KI 0,79 - 0,97) das beste Ergebnis. Hier wäre der optimale Cut-off-Wert auf Basis unserer Studiengruppen A $\beta$ 42/40 = 0,07 (s. Tabelle 7 im Anhang).

Der Unterschied zwischen den AUC-Analysen der Kontrollgruppe vs. AD-Fallgruppe war nicht signifikant für A $\beta$ 42 (AUC 0,87), A $\beta$ 42/40 (AUC 0,92), t-Tau (AUC 0,89) und p-Tau (AUC 0,92). Dasselbe galt für den Unterschied zwischen den AUC-Analysen der Kontrollgruppe vs. CAA-

Fallgruppe (A $\beta$ 42 (AUC 0,86), A $\beta$ 42/40 (AUC 0,88), t-Tau (AUC 0,85) und p-Tau (AUC 0,82). Die AUC-Analysen für den Vergleich zwischen der AD-Fallgruppe mit der CAA-Fallgruppe unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant für p-Tau (AUC 0,75) und t-Tau (AUC 0,68) während A $\beta$ 40 (AUC 0,58) und A $\beta$ 42 (AUC 0,54) sogar signifikant schlechter abschnitten.

Die Analyse der Kombinationen von Liquor-Biomarkern sowie die Analyse von den anderen Verhältnissen der Liquor-Biomarkern erbrachte keine weiteren Ergebnisse. Auch die Analyse des ebenfalls gemessenen Ferritins brachte keinen Erkenntnisgewinn.



**Abbildung 3:** ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker unserer Studie, Quelle: Margraf et al., 2022

Cont. Vs. AD = Kontrollgruppe vs. AD-Fallgruppe

Cont. Vs. CAA = Kontrollgruppe vs. CAA-Fallgruppe, AD vs. CAA = AD-Fallgruppe vs. CAA-Fallgruppe; Sensitivity = Sensitivität, Specifity = Spezifität, AUC = engl. Area under the curve = Fläche unter der Kurve

Die verschiedenen Liquor-Biomarker sind am Boden der Diagramme farbkodiert.

Durchgezogene Linie: Liquor-Biomarker mit den größten AUCs und Liquor-Biomarker mit AUCs, welche nicht signifikant verschieden von den Biomarkern mit den größten AUCs sind  
Gestrichelte Linie: Liquor-Biomarker mit signifikant kleineren AUCs im Vergleich zu den Liquor-Biomarkern mit den größten AUCs

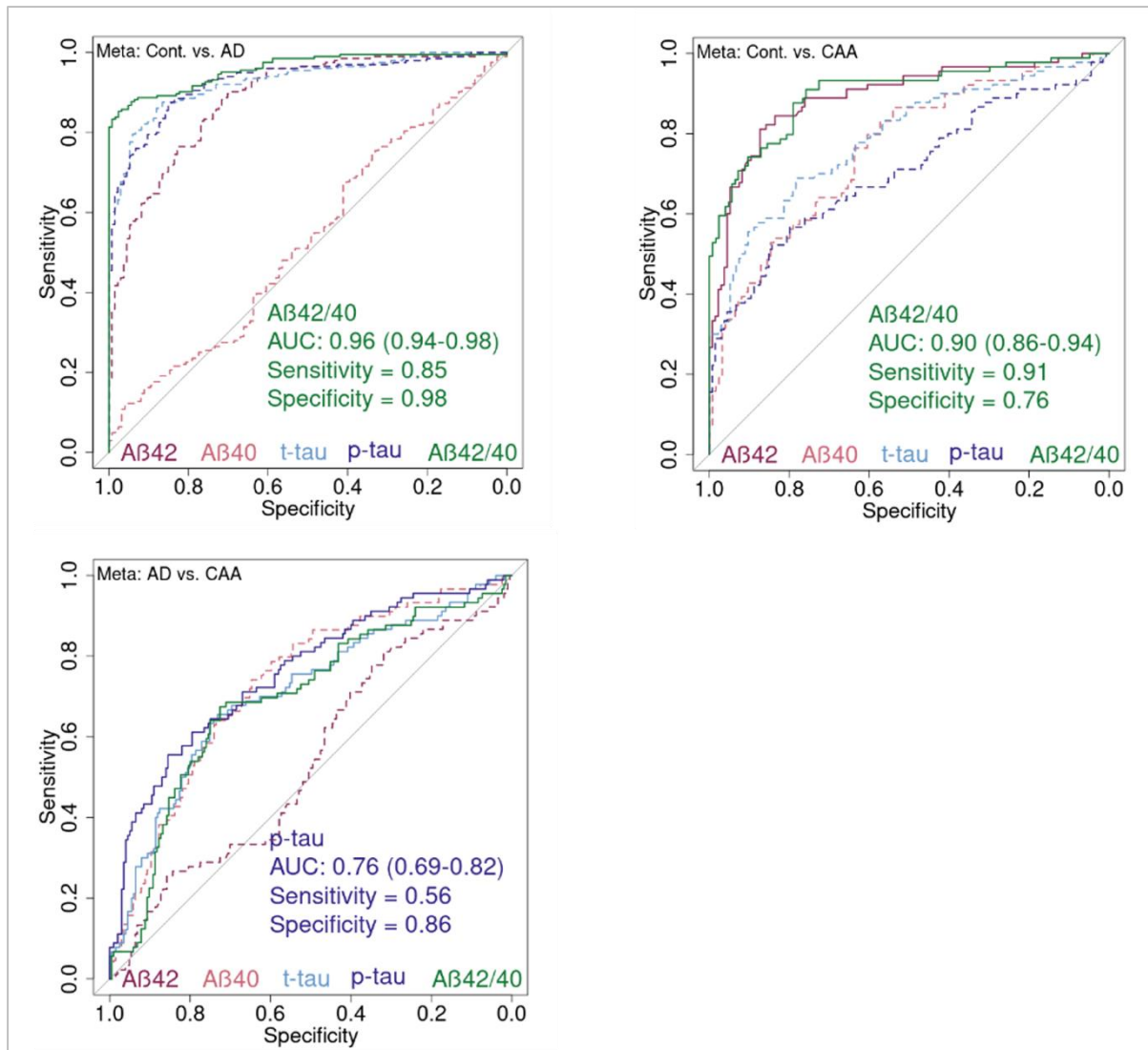
Eingfügter Text: AUC (Konfidenzintervall der AUC), Sensitivität und Spezifität des Liquor-Biomarkers mit der höchsten AUC

## 2.2 ROC- & AUC-Analysen der Metaanalyse

Wie in Kapitel II.6. bereits beschrieben, wurden zusätzlich zu unserer Studie vier weitere Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Tabelle 7 im Anhang zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse und Tabelle 8 im Anhang zeigt eine Übersicht aller eingeschlossenen Studien, inklusive ihrer Gruppenzusammensetzungen, eine Übersicht der genutzten Einschlusskriterien für die Studiengruppen und der Analysemethode des Liquors.

Insgesamt umfasste die Metaanalyse Daten von 90 CAA-Patienten, 204 AD-Patienten und 134 Kontrollprobanden. Tabelle 7 im Anhang stellt die detaillierten Ergebnisse der ROC-Metaanalyse dar. Übersichtshalber werden hier nur die wichtigsten Ergebnisse vorgestellt.

Abbildung 4 zeigt die verschiedenen ROC-Kurven der Metaanalyse mit (ALL) und Abbildung 5 ohne (WO) unserer Studie. In den Diagrammen werden die ROC-Kurven im Vergleich miteinander dargestellt, wobei jede Farbe für einen Liquor-Biomarker steht. Der in die Diagramme eingefügte Text zeigt die Ergebnisse der AUC-Analyse des Liquor-Biomarkers mit der größten AUC inklusive des 95 %igen Konfidenzintervall, der Sensitivität und der Spezifität.



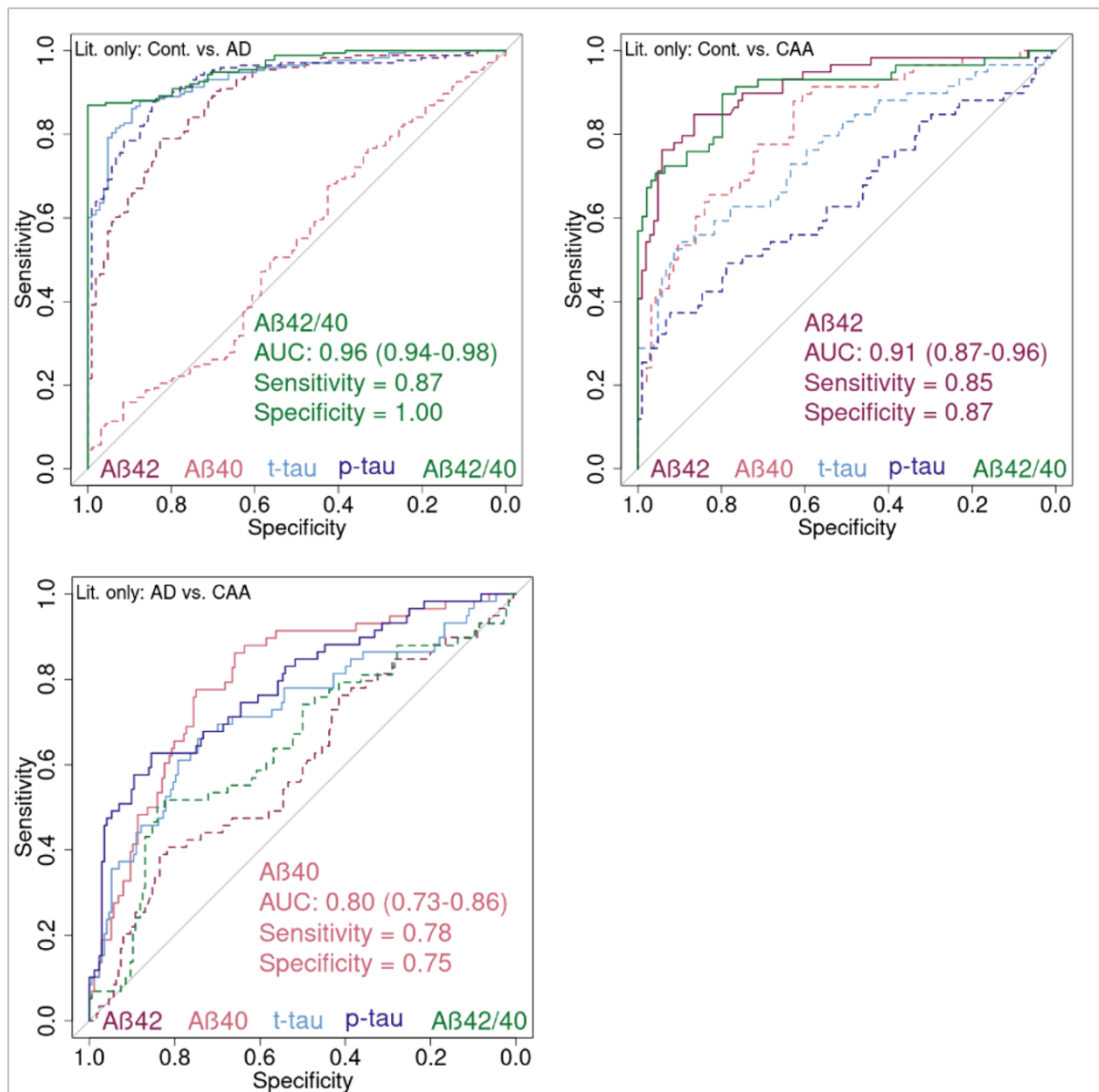
**Abbildung 4:** ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker der Metaanalyse inklusive unserer Studie (ALL), Quelle: Margraf et al., 2022

Cont. vs. AD = Kontrollgruppe vs. AD-Fallgruppe, Cont. vs. CAA = Kontrollgruppe vs. CAA-Fallgruppe, AD vs. CAA = AD-Fallgruppe vs. CAA-Fallgruppe; Sensitivity = Sensitivität, Specificity = Spezifität, AUC = engl. Area under the curve = Fläche unter der Kurve

Die verschiedenen Liquor-Biomarker sind am Boden der Diagramme farbkodiert.

Durchgezogene Linie: Liquor-Biomarker mit den größten AUCs und Liquor-Biomarker mit AUCs, welche nicht signifikant verschieden von den Biomarkern mit den größten AUCs sind  
Gestrichelte Linie: Liquor-Biomarker mit signifikant kleineren AUCs im Vergleich zu den Liquor-Biomarkern mit den größten AUCs

Eingefügter Text: AUC (Konfidenzintervall der AUC), Sensitivität und Spezifität des Liquor-Biomarkers mit der höchsten AUC



**Abbildung 5:** ROC-Kurven für die Liquor-Biomarker der Metaanalyse ohne unsere Studie (WO), Quelle: Margraf et al., 2022

Cont. vs. AD = Kontrollgruppe vs. AD-Fallgruppe, Cont. vs. CAA = Kontrollgruppe vs. CAA-Fallgruppe, AD vs. CAA = AD-Fallgruppe vs. CAA-Fallgruppe; Sensitivity = Sensitivität, Specificity = Spezifität, AUC = engl. Area under the curve = Fläche unter der Kurve

Die verschiedenen Liquor-Biomarker sind am Boden der Diagramme farbkodiert.

Durchgezogene Linie: Liquor-Biomarker mit den größten AUCs und Liquor-Biomarker mit AUCs, welche nicht signifikant verschieden von den Biomarkern mit den größten AUCs sind  
Gestrichelte Linie: Liquor-Biomarker mit signifikant kleineren AUCs im Vergleich zu den Liquor-Biomarkern mit den größten AUCs

Eingfügter Text: AUC (Konfidenzintervall der AUC), Sensitivität und Spezifität des Liquor-Biomarkers mit der höchsten AUC

Zur Unterscheidung der Kontrollgruppe und der AD-Fallgruppe eignete sich in der Auswertung aller Studien (ALL) am besten das A $\beta$ 42/40-Verhältnis mit einer AUC von 0.96 (KI 0,94 – 0,98) (s. Abbildung 4). Dies spiegelte sich ebenfalls in der Metaanalyse ohne unsere Studie (WO)

wider, in der das A $\beta$ 42/40-Verhältnis ebenfalls eine AUC von 0,96 (KI 0,94 – 0,98) zeigte (s. Abbildung 5). A $\beta$ 42 erreichte sowohl in der (ALL) als auch in der (WO) Metaanalyse schlechtere Ergebnisse zur Unterscheidung zwischen der Kontrollgruppe und der AD-Fallgruppe (AUC 0,88 (ALL); AUC 0,89 (WO)). A $\beta$ 40 zeigte in keiner Metaanalyse, sowohl für (ALL) als auch für (WO) eine ausreichende AUC (AUC 0,53 (ALL); AUC 0,53 (WO)).

Im Vergleich Kontrollprobanden vs. CAA unterschied das A $\beta$ 42/40-Verhältnis (AUC 0,9 (ALL); AUC 0,9 (WO)) sowie A $\beta$ 42 (AUC 0,89 (ALL); AUC 0,91 (WO)) die beiden Studiengruppen gleich gut. Sowohl t-Tau (AUC 0,79 (ALL); AUC 0,79 (WO)) als auch A $\beta$ 40 (AUC 0,76 (ALL); AUC 0,82 (WO)) und p-TAU (AUC 0,71 (ALL); AUC 0,65 (WO)) zeigten schlechtere Unterscheidungsfähigkeiten.

Die beiden Fallgruppen CAA vs. AD wurden am besten von p-Tau unterschieden (AUC 0,76 (ALL); AUC 0,78 (WO)), wobei A $\beta$ 40 (AUC 0,73 (ALL); AUC 0,80 (WO)) und t-Tau (AUC 0,71 (ALL); AUC 0,72 (WO)) ähnlich gute Ergebnisse zeigten. A $\beta$ 42 unterschied mit einer AUC von 0,54 (ALL) bzw. einer AUC von 0,60 (WO) schlechter zwischen der CAA- und der AD-Fallgruppe.

Die im Anschluss durchgeführte Berechnung der besten Cut-off-Werte auf Grundlage der Youden-Indizes wird in Tabelle 7 im Anhang dargestellt.

## IV Diskussion

### 1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

#### Differenzierung zwischen CAA-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Sowohl in unserer Studie als auch in der anschließenden Metaanalyse (ALL) zeigte der Liquor-Biomarker A $\beta$ 42 und das A $\beta$ 42/40 Verhältnis die höchste Präzision bei der Trennung der CAA-Fallgruppe von der Kontrollgruppe. Der Liquor-Biomarker t-Tau erreichte in unserer Studie eine ähnliche Präzision, dies konnte jedoch in der Metaanalyse (WO) & (ALL) nicht repliziert werden. Die Liquor-Biomarker p-Tau und A $\beta$ 40 zeigten sowohl in unserer Studie als auch in der Metaanalyse deutlich schlechtere Differenzierungsfähigkeit zwischen diesen beiden Studiengruppen.

#### Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten

Auf Basis unserer Studiendaten und der vorgenommenen Metaanalyse ist die Differenzierung zwischen den AD- und CAA-Fallgruppen auf Grundlage der Liquor-Biomarker nur eingeschränkt möglich. Die meisten Berechnungen konnten sowohl in unseren Studiendaten als auch in der Metaanalyse (WO) & (AD) keine präzise Differenzierung zwischen AD- und CAA-Patienten erreichen. Die beste Differenzierungsfähigkeit zeigte der Liquor-Biomarker A $\beta$ 40 in der Metaanalyse (WO) mit einer AUC von 0,80. In Anbetracht der Zielsetzung, eine diagnostisch mindestens ausreichend brauchbare Trennung dieser beiden Diagnosegruppen zu erreichen, spricht jedoch eine AUC von  $<0,90$  für keine, für die klinische Routine ausreichende, Differenzierungs- bzw. Prognosefähigkeit (Weiß, 2018).

#### Cut-off-Werte

Um möglichst aussagekräftige Cut-off-Werte festlegen zu können, wurde das Verfahren der quantitativen Metaanalyse gewählt. Hierbei ergaben sich deutlich größere Studiengruppen, wobei trotz Zusammenschluss der fünf hierfür verfügbaren Studien nur Daten von 90 CAA-Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten, von denen 30 aus unserer eigenen Studie waren. Für diesen Vergleich war es notwendig die unterschiedlichen Datensätze in standardisierte Z-Werte zu überführen (vergleiche Methodenteil). Bei den anschließend durchgeführten Analysen blieben die AUCs mit  $\leq 0,90$  jedoch unter den für den klinischen Alltag gewünschten Prognosefähigkeiten (Weiß, 2018).

Dies bestätigte ebenfalls die im Anschluss durchgeführte Bewertung der Cut-off-Werte mithilfe der Youden-Indizes. Die aufgrund der geringen Stichprobengröße stufenartige Darstellung der ROC-Kurven (s. Abbildung 3) und der teilweise parallel zur Winkelhalbierenden verlaufenden

ROC-Kurven deuten bereits darauf hin, dass die Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher Cut-off-Werte desselben Liquor-Biomarkers sehr ähnliche Youden-Indizes haben. Dies bestätigten weitergehende Analysen. Somit sind viele unterschiedliche Cut-off-Werte desselben Liquor-Biomarkers statistisch gleich gut für die Differenzierung der verschiedenen Studiengruppen, wodurch eine Festlegung eines definitiven Cut-off-Wertes für die jeweiligen Liquor-Biomarker auf dieser Datengrundlage nicht möglich ist.

## **2 Einordnung dieser Arbeit in die aktuelle Studienlage**

### **Liquor-Biomarker zur Verbesserung der CAA-Diagnose**

Die CAA ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, welche unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen, Schlaganfällen und kognitivem Abbau einher geht (Jellinger, 2007; Yamada, 2000). Im klinischen Alltag werden aktuell die modifizierten Boston Kriterien (mBC) herangezogen, sie beruhen jedoch hauptsächlich auf neuroradiologischen Befunden der CAA, eine gesicherte Diagnose ist nur durch eine post-mortem Untersuchung des Gehirns möglich (Linn et al., 2010). Um die Diagnose zu verbessern, wurden schon länger zusätzliche Biomarker, etwa aus dem Liquor cerebrospinalis, diskutiert (Banerjee et al., 2020; Martínez-Lizana et al., 2015; Renard et al., 2016; Verbeek et al., 2009).

Durch die bekannten pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der Alzheimer-Demenz (AD) und der CAA (Greenberg et al., 2020) boten sich die, aus der Diagnostik der AD bekannten, Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau und p-Tau (McKhann et al., 2011) an. Forschungen in diesem Gebiet beruhen auch auf dem Gedanken, dass das Wissen um das pathogene Agens den Weg ebnet für zukünftige Studien, eine genauere und frühere (Differential-) Diagnostik zu ermöglichen (Tanaka et al., 2020). Vorangegangenen Studien von Banerjee et al. (2020), Martínez-Lizana et al. (2015), Renard et al. (2016) und Verbeek et al. (2009) fanden teilweise Hinweise darauf, dass die Hinzunahme dieser Liquor-Biomarker die Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik der CAA tatsächlich verbessern könnte.

Diese vorangegangenen Studien konnten jedoch jeweils nur 10 (Banerjee et al., 2020) bis 19 (Martínez-Lizana et al., 2015) CAA-Patienten für ihre Studien gewinnen, wodurch keine sicher valide Aussage abgeleitet werden konnte. Mit insgesamt 31 eingeschlossenen CAA-Patienten hatte unsere Studie somit die größte CAA-Gruppe aller bisher in diesem Gebiet durchgeführten Studien. Zusätzlich gab es in unserer Studie, im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien, gleichmäßig große Studiengruppen, welche zudem eine homogene Gruppenzusammensetzung in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigten.

Ein weiterer Vorteil unserer Studie war die in die CAA-Gruppe eingeschlossenen CAA-Patienten mit pathologisch bestätigter CAA-Diagnose. Der Erkenntnisgewinn, dass die untersuchten Liquor-Biomarker dieser CAA-Patienten mit pathologisch bestätigter Diagnose im selben Bereich wie die der CAA-Patienten ohne ergänzende Pathologie liegen, ist interessant. Dies würde auf Grundlage einer allerdings sehr kleinen Fallzahl ( $n=5$ ) für die Annahme einer guten Sensitivität der modifizierten Boston Kriterien (mBC), insbesondere in der Kategorie „wahrscheinliche CAA“ sprechen. Im Gegensatz dazu stehen 4 neuropathologische MRT-Fallstudien, welche für die Kategorie „wahrscheinliche CAA“ der mBC nur eine Sensitivität zwischen 42 - 77 % schätzen. Die Spezifität wird in diesen Studien auf 88 - 100 % geschätzt (Greenberg & Charidimou, 2018).

Ein weiterer Vorteil unserer Studie war die moderne hochpräzise Liquor-Analyse-Technik unter Verwendung einer automatisierten CLEIA-Technologie von FujiRebio®, dem LumiPulse. Sie ermöglicht eine sehr stabile Messung der Liquor-Proben.

Um trotz der unterschiedlichen Analyseverfahren eine Vergleichbarkeit für die Metaanalyse herzustellen, wurden die einzelnen Liquor-Biomarker-Parameter aller eingeschlossenen Studien auf individueller Ebene mittels der Kontrollgruppen in den Studien in Z-Werte umgewandelt. Dieses Verfahren ermöglicht zwar eine bessere Vergleichbarkeit der Werte, gleichzeitig ist es aber vom Vorliegen repräsentativen Kontrollgruppen in den verschiedenen Studien abhängig. Die relativ kleinen Kontrollgruppen der eingeschlossenen Studien stellt daher eine Limitierung dieses Verfahrens dar. Um die Güte der Z-Wert-Bestimmung zu überprüfen, wurden alle Kontrollgruppen vor Einschluss der Metaanalyse mithilfe von Häufigkeitshistogrammen auf eine Normalverteilung untersucht. Zusätzlich wurde überprüft, ob die Differenzierung zwischen der Kontrollgruppe und der AD-Fallgruppe über die Liquor-Biomarker A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/40, t-tau und p-tau mit einer in der Literatur bekannten Spezifität und Sensitivität möglich war (Blennow et al., 2010). Da dies der Fall war, wurden die berechneten Ergebnisse der Metaanalyse als valide angesehen. Um den Erkenntnisgewinn der ersten quantitativen Metaanalyse im Forschungsgebiet der CAA-Diagnostik noch zu erweitern, wurden zum ersten Mal in diesem Forschungsgebiet die vielschichtigen ROC- bzw. AUC-Analysen zur Einschätzung der Differenzierungsfähigkeit der verschiedenen Liquor-Biomarker genutzt.

Wie bereits erwähnt war eine Differenzierung zwischen der CAA- und der AD-Fallgruppe jedoch nicht auf einem klinisch verwendbaren Niveau möglich. Dahinter könnte die letztlich doch problematische Überschneidung der Pathologie der CAA- und AD-Erkrankungen liegen (Noguchi-Shinohara et al., 2016). Die Amyloid-Ablagerungen in der AD bestehen zwar zum größten Teil aus A $\beta$ 42, ein Großteil der AD-Patienten präsentiert sich in Autopsiestudien jedoch ebenfalls mit histopathologischen CAA-Ablagerungen (Brenowitz et al., 2015). Völlig identische pathophysiologische Vorgänge können jedoch ebenfalls ausgeschlossen werden, da

nicht alle AD-Patienten CAA-typische Amyloid-Verteilungsmuster und nicht alle CAA-Patienten regulär AD-typische neuritische Plaques aufweisen (Brenowitz et al., 2015).

Die in der aktuellen Forschungsliteratur favorisierte Theorie hinter den Pathophysiologien beider Erkrankungen hat mit dem Abfluss von gelösten Amyloid-beta-Peptiden aus dem cerebralen Liquor zu tun. Es wird angenommen, dass sich bei gestörtem Abfluss der Amyloid-beta-Peptiden das zurückbleibende Amyloid als neuritische Plaques oder als CAA in den Gefäßwänden ablagert (Greenberg et al., 2020). Unklar ist aktuell jedoch, wann, warum und bei welchen Personen sich das Amyloid in den Gefäßwänden oder dem Parenchym deponiert (Greenberg et al., 2020). Möglicherweise ist aus diesen Gründen heraus eine Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten auf Grundlage der Liquor-Biomarker nicht in klinisch notwendiger Genauigkeit möglich.

### **Verbesserung der CAA-Diagnostik durch Hinzunahme anderer Diagnosekriterien**

Ein anderer Weg könnte das Hinzuziehen weiterer Diagnosekriterien, beispielsweise auf Grundlage ergänzender neuroradiologischer Erkenntnisse oder neuropsychologischer Testparameter sein. Hierfür wären weitere prospektive Studien erforderlich.

Durch das retrospektive Design und die Rekrutierung von Studienteilnehmern aus drei unterschiedlichen klinischen Zentren, hatten wir keinen Einfluss auf die genutzten neuropsychologischen Testungen der CAA- und AD-Patienten. Bei einheitlichen neuropsychologischen Testungen von allen Studienprobanden hätte das Zusammenspiel von Liquor-Biomarkern, den diagnostischen Kategorien der mBC und kognitiver Leistungsfähigkeit näher untersucht werden können. Womöglich wäre eine Steigerung der Diagnosefähigkeit der Liquor-Biomarker in Bezug auf die CAA-Erkrankung, bzw. eine bessere Differenzierung zwischen AD- und CAA-Erkrankten, durch Hinzunahme neuropsychologischer Testparameter möglich. Hierbei könnte insbesondere helfen, dass CAA-Patienten vor allem subkortikale kognitive Störungen wie Aufmerksamkeits- und Exekutivdefiziten aufweisen (Case et al., 2016), während AD-Patienten vor allem unter kortikal bedingten kognitiven Defiziten mit Schwerpunkt auf Gedächtnisstörungen leiden (Bondi et al., 2017).

Eine gewisse Inhomogenität zeigte sich ebenfalls bei den in unsere Studie eingeschlossenen CAA-Patienten in Bezug auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit. Im Vergleich zu vorherigen Studien von Verbeek et al. (2009), Renard et al. (2012, 2016) und Banerjee et al. (2020), welche nur Patienten ohne Hinweis auf eine Demenz in die CAA-Fallgruppe einschlossen, wiesen die meisten unserer CAA-Probanden eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder sogar Demenz auf. Obwohl durch diese Inhomogenität zwischen den Studien die Vergleichbarkeit möglicherweise eingeschränkt sein könnte, spiegelt unsere Kohorte eher die klinische Realität wider.

Eine statistische Analyse möglicher Unterschiede in den Konzentrationen der Liquor-Biomarker zwischen dementen und nicht dementen CAA-Probanden bzw. zwischen den verschiedenen CAA-Manifestationen konnte in unserer Studie jedoch leider aufgrund zu kleiner Gruppen nicht durchgeführt werden. Für unser Vorgehen spricht des Weiteren, dass die mBC keine Bewertung des neuropsychologischen Status in ihre Kriterien mit einbeziehen; somit erfolgte der Einschluss der CAA-Patienten in unserer Studie unter Beachtung der aktuell gültigen CAA-Diagnosekriterien.

Der strikten Beachtung der Diagnosekriterien wurde in unserer Studie insgesamt ein hoher Stellenwert eingeräumt, was die Aussagekraft erhöht. So führte bspw. bereits eine Mikroblutung, im nicht für das Vorliegen der CAA-typischen Bereichs, zum klaren Ausschluss aus der Studie. Gleichzeitig stellte sich die CAA-Fallgruppe als relativ inhomogen in der Manifestation der CAA dar, was als Nachteil unserer Studie angesehen werden könnte. Die Spannbreite erstreckte sich von atraumatischen ICBs, Mikroblutungen bis hin zu corticaler superfizieller Siderose in verschiedenen Ausprägungsgraden.

Eine weitere Limitation unserer Studie bzw. des retrospektiven Designs und dem Einbezug von Patienten unterschiedlicher klinischer Zentren, waren die unterschiedlichen verwendeten MRT-Sequenzen. Da die mBC vor allem auf neuroradiologische Anzeichen stattgefunder Blutungsereignisse und Mikroblutungen beruht, ist die Wahl der Sequenz und der Feldstärke sehr wichtig. In diesem Bereich ist die SWI- der T2\*-Sequenz überlegen, wenn auch ein Vergleich von cMRT-Aufnahmen mit beiden Sequenzen möglich ist (Cheng et al., 2013; Shams et al., 2015). In unserer CAA-Fallgruppe hatten deutlich mehr Probanden eine SWI-Sequenz (87 %) als in der AD-Fallgruppe (36 %). Dadurch kann eine Selektionsverzerrung nicht ausgeschlossen werden, obwohl alle Diagnosekriterien für die CAA bzw. AD bei allen Probanden erfüllt waren. Bei der Feldstärke zeigte sich ein einheitlicheres Bild, mit jeweils 19 % der cMRTs in der CAA-Fallgruppe bzw. 21 % in der AD-Fallgruppe mit einem 3 Tesla MRT. Einheitlichere cMRT-Aufnahmen in folgenden Studien könnten dabei helfen, Zusammenhänge zwischen den mBC-Kategorien und den Konsequenzen der CAA (z. B. Mikroblutungen, ICBs) näher zu untersuchen. Hierbei wäre bspw. eine Quantifizierung der Diagnosekriterien (z. B. der Mikroblutungen) eine Möglichkeit die mBCs zu verbessern. Bei zukünftigen Patienten könnte dadurch möglicherweise das Risiko bspw. für Blutungen besser eingeschätzt werden (Tsai et al., 2017; Wilson and Werring, 2017).

Eine weitere Möglichkeit, die Diagnose der CAA durch Hinzunahme neuroradiologischer Kriterien zu verbessern, könnte der Einbezug eines Amyloid-PETs in die Diagnostik sein (Charidimou et al., 2017). Da hierbei jedoch kein Unterschied zwischen parenchymalen oder cerebrovasculären Amyloid-Ablagerungen gemacht werden kann, eignet sich dieses Verfahren mutmaßlich nicht zur problematischen Abgrenzung zwischen AD und CAA, sondern eher

zum Ausschluss jener Erkrankungen. Verfügbarkeit, Kosten und evtl. radioaktive Strahlenbelastung begrenzen ebenfalls die Nutzung im klinischen Alltag (Charidimou et al., 2017).

### **Ausblick**

Zusammenfassend liegen die Vorteile der in dieser Arbeit vorgestellten Studie in den relativ großen und hinsichtlich Alter und Geschlecht weitgehend homogenen Studiengruppen, dem Einschluss von CAA-Patienten mit pathologischer Diagnose sowie der strikten Beachtung der Diagnosekriterien zu finden. Da unsere Studiengruppen vermutlich auch die klinische Realität recht gut repräsentieren, sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise ein relevanter Erkenntnisgewinn im Forschungsgebiet der CAA-Diagnostik und ihrer klinischen Anwendung. Die eingesetzte neue und hochpräzise Liquor-Analysetechnik, sowie die erstmalig durchgeführte Metastudie inklusive der ROC- und AUC-Analysen konnten diesen Erkenntnisgewinn noch weiter ausbauen und die These unterstützen, dass A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-Tau, p-Tau und das A $\beta$ 40/42-Verhältnis nützlich sein könnten in der Differenzierung zwischen gesunden Kontrollen und CAA-Patienten.

Gleichzeitig scheint eine Unterscheidung zwischen CAA und AD durch die untersuchten Liquor-Biomarker diagnostisch nicht gut genug zu sein, um im klinischen Alltag Anwendung zu finden. Um dies weiter abzusichern, sollten zukünftige Studien durchgeführt werden, welche die größten Limitationen unserer Studie beheben und im besten Fall ein prospektives Design, SWI-cMRTs zur Diagnostik sowie einheitliche und umfängliche neuropsychologische Testungen nutzen. Größere Studiengruppen könnten darüber hinaus den Erkenntnisgewinn weiter vergrößern. Durch diese Verbesserungen könnte zum einen der Einsatz der Liquor-Biomarker in der CAA- vs. AD-Differentialdiagnostik besser eingeschätzt werden, zum anderen besteht die Chance zusätzliche Diagnoseansätze zu identifizieren und somit die CAA-Diagnostik insgesamt zu verbessern. Eine genauere und frühere (Differential-) Diagnostik würde, neben den Vorteilen im klinischen Alltag, auch in der Forschung wiederum helfen, neue und gezieltere Therapiemöglichkeiten zu finden, welche eine Progression der Krankheit verhindern bzw. verlangsamen könnte (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde and Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Knudsen et al., 2001; Tanaka et al., 2020).

## V Zusammenfassung

### Hintergrund

Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist die häufigste Ursache für Lobärblutungen bei älteren Menschen. Diese Diagnose sagt zukünftige hämorrhagische und ischämische Komplikationen voraus. Zur Feststellung der CAA werden aktuell die modifizierten Boston Kriterien herangezogen. Diese beruhen vor allem auf neuroradiologischen Befunden, welche jedoch im klinischen Alltag häufig nur zu einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen“ Diagnose der CAA führen. Eine gesicherte Diagnose der CAA ist nur durch eine post-mortem Untersuchung des Gehirns möglich. Vorangegangene Studien haben untersucht, ob das zusätzliche Heranziehen von Liquor-Biomarker die Diagnostik der sporadischen CAA verbessern könnte. Hierbei gab es Hinweise darauf, dass die Messung von Beta-Amyloid 1-40 (A $\beta$ 40), Beta-Amyloid 1-42 (A $\beta$ 42), Gesamt-Tau (t-tau) und phosphoryliertem Tau 181 (p-tau) vor allem zur Differenzierung zwischen CAA-Patienten und Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit (AD) bzw. gesunden Kontrollpersonen hilfreich sein könnte. Die Ergebnisse bisheriger Studien sind jedoch inhomogen und ein diagnostischer Algorithmus mit Cut-off-Werten fehlt bisher. Insbesondere die Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten scheint aufgrund der überlappenden Pathomechanismen schwierig zu sein.

### Ziel und Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit von bestimmten Liquor-Biomarkern bei Patienten mit „wahrscheinlicher“ CAA nach den modifizierten Boston-Kriterien in einer retrospektiven multizentrischen Kohorte. Die zentrale Frage war, ob es möglich ist, durch Liquor-Biomarker zwischen CAA-Patienten, AD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden.

### Methoden

Wir analysierten die Liquor-Biomarker A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, t-tau und p-tau sowie das A $\beta$ 42/40-Verhältnis von 31 CAA-Patienten, 28 AD-Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen. Wir verwendeten Receiver-Operating-Characteristics (ROC) zur Schätzung optimaler diagnostischer Parameter und führten eine quantitative Meta-Analyse aller zu diesem Zeitpunkt veröffentlichten Studien durch.

### Ergebnisse

Sowohl in unserer Studie als auch in der Metaanalyse diskriminierte das A $\beta$ 42/40-Verhältnis am besten zwischen den CAA-Patienten und gesunden Kontrollpersonen (AUCs 0,88 – 0,9). Die Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten funktionierte in unserer Studie am besten

mit p-Tau (AUC 0,75), während A $\beta$ 40 weder zwischen CAA-Patienten und gesunden Kontrollpersonen noch zwischen CAA- und AD-Patienten ausreichend differenzierte (AUC 0,58 – 0,63). A $\beta$ 42 zeigte mit einer AUC von 0,54 ebenfalls keine ausreichende Differenzierungsfähigkeit zwischen CAA- und AD-Patienten. In der Metaanalyse differenzierte neben dem A $\beta$ 42/40-Verhältnis ebenfalls t-Tau (AUC 0,79), A $\beta$ 40 (AUC 0,76) und p-Tau (AUC 0,71) zwischen CAA-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Bei der Differenzierung zwischen CAA- und AD-Patienten zeigten p-Tau (AUC 0,76), A $\beta$ 40 (AUC 0,73) und t-Tau (AUC 0,71) ähnlich gute Differenzierungsfähigkeiten, während A $\beta$ 42 (AUC 0,54) nicht ausreichend differenzierte. Das A $\beta$ 42/40-Verhältnis differenzierte sowohl in unserer Studie (AUC 0,92) als auch in der Metaanalyse (AUC 0,96) sehr gut zwischen AD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

### **Schlussfolgerungen**

Die analysierten Liquor-Biomarker differenzieren zwischen gesunden Kontrollpersonen und CAA (AUC > ca. 0.85) hinreichend genau, aber nicht in klinisch sinnvoller Genauigkeit zwischen CAA und AD. Der Versuch CAA und AD durch eine Differenzierung des Beta-Amyloids zu trennen, ist somit nicht erfolgreich gewesen. Aufgrund der neuropathologischen, klinischen und diagnostischen Überschneidungen zwischen der CAA und der AD könnten andere diagnostische Marker erfolgreicher sein. Andere Liquor-Biomarker, eine Quantifizierung der radiologischen Befunde oder aber eine nähere Betrachtung neuropsychologischer Charakterisierungen könnte hier beispielsweise erfolgversprechend sein.

## VI Literaturverzeichnis

- Andreasen, N., Minthon, L., Davidsson, P., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Winblad, B., Blennow, K., 2001. Evaluation of CSF-tau and CSF-A $\beta$ 42 as Diagnostic Markers for Alzheimer Disease in Clinical Practice. *Arch. Neurol.* 58. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.373>
- Andreasen, N., Minthon, L., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Davidsson, P., Winblad, B., Blennow, K., 1999. Cerebrospinal fluid tau and A $\beta$ 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci. Lett.* 273, 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00617-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00617-5)
- Arnold, S.E., Hyman, B.T., Flory, J., Damasio, A.R., Van Hoesen, G.W., 1991. The Topographical and Neuroanatomical Distribution of Neurofibrillary Tangles and Neuritic Plaques in the Cerebral Cortex of Patients with Alzheimer's Disease. *Cereb. Cortex* 1, 103–116. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.103>
- Banerjee, G., Ambler, G., Keshavan, A., Paterson, R.W., Foiani, M.S., Toombs, J., Heslegrave, A., Dickson, J.C., Fraioli, F., Groves, A.M., Lunn, M.P., Fox, N.C., Zetterberg, H., Schott, J.M., Werring, D.J., 2020. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Cerebral Amyloid Angiopathy. *J. Alzheimers Dis.* 74, 1189–1201. <https://doi.org/10.3233/JAD-191254>
- Banerjee, G., Carare, R., Cordonnier, C., Greenberg, S.M., Schneider, J.A., Smith, E.E., Buchem, M. van, Grond, J. van der, Verbeek, M.M., Werring, D.J., 2017. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 982–994. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314697>
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., Zetterberg, H., 2010. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 131–144. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>
- Bondi, M.W., Edmonds, E.C., Salmon, D.P., 2017. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Braak, H., Braak, E., 1995. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol. Aging* 16, 271–278. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6)
- Brenowitz, W.D., Nelson, P.T., Besser, L.M., Heller, K.B., Kukull, W.A., 2015. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol. Aging* 36, 2702–2708. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.028>

- Cadavid, D., Mena, H., Koeller, K., Frommelt, R.A., 2000. Cerebral Beta Amyloid Angiopathy Is a Risk Factor for Cerebral Ischemic Infarction. A Case Control Study in Human Brain Biopsies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 768–773. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.9.768>
- Case, N.F., Charlton, A., Zwiers, A., Batool, S., McCreary, C.R., Hogan, D.B., Ismail, Z., Zerna, C., Coutts, S.B., Frayne, R., Goodyear, B., Haffenden, A., Smith, E.E., 2016. Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment. *Stroke* 47, 2010–2016. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012999>
- Charidimou a), A., Baron, J.-C., Werring, D.J., 2013. Transient Focal Neurological Episodes, Cerebral Amyloid Angiopathy, and Intracerebral Hemorrhage Risk: Looking beyond TIAs. *Int. J. Stroke* 8, 105–108. <https://doi.org/10.1111/ijss.12035>
- Charidimou a), A., Shoamanesh, A., Al-Shahi Salman, R., Cordonnier, C., Perry, L.A., Sheth, K.N., Biffi, A., Rosand, J., Viswanathan, A., 2018. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach. *Int. J. Stroke* 13, 117–120. <https://doi.org/10.1177/1747493017741384>
- Charidimou, A., Farid, K., Baron, J.-C., 2017. Amyloid-PET in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A diagnostic accuracy meta-analysis. *Neurology* 89, 1490–1498. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004539>
- Charidimou b), A., Friedrich, J.O., Greenberg, S.M., Viswanathan, A., 2018. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. *Neurology* 90, e754–e762. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005030>
- Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., Xu, H.E., 2017. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol. Sin.* 38, 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Cheng, A.-L., Batool, S., McCreary, C.R., Lauzon, M.L., Frayne, R., Goyal, M., Smith, E.E., 2013. Susceptibility-Weighted Imaging is More Reliable Than T2\*-Weighted Gradient-Recalled Echo MRI for Detecting Microbleeds. *Stroke* 44, 2782–2786. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002267>
- de Jong, D., Kremer, B.P.H., Olde Rikkert, M.G.M., Verbeek, M.M., 2007. Current state and future directions of neurochemical biomarkers for Alzheimer's disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 45. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.320>
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen.

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Eds.), 2017. S3-Leitlinie Demenzen, 1. Auflage. ed. Springer, Berlin.
- Dirk M. Hermann, O.T., Jens Wiltfang, 2010. Vaskuläre Demenz, in: Vaskuläre Neurologie: zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 269–276.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state." *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Förstl, H., Bickel, H., Perneczky, R., 2020. Alzheimer-Demenz und andere degenerative Demenzen, in: Berlit, P. (Ed.), *Klinische Neurologie*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1415–1430. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6\\_126](https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6_126)
- Goldhammer, F., Hartig, J., 2012. Interpretation von Testresultaten und Testeichung, in: Moosbrugger, H., Kelava, A. (Eds.), *Testtheorie Und Fragebogenkonstruktion*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 173–201. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-20072-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-20072-4_8)
- Greenberg, S.M., Bacskai, B.J., Hernandez-Guillamon, M., Pruzin, J., Sperling, R., van Veluw, S.J., 2020. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat. Rev. Neurol.* 16, 30–42. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>
- Greenberg, S.M., Charidimou, A., 2018. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 49, 491–497. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016990>
- Greenberg, S.M., William Rebeck, G., Vonsattel, J.P.G., Gomez-Isla, T., Hyman, B.T., 1995. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 38, 254–259. <https://doi.org/10.1002/ana.410380219>
- Haass, C., Koo, E.H., Mellon, A., Hung, A.Y., Selkoe, D.J., 1992. Targeting of cell-surface  $\beta$ -amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature* 357, 500–503. <https://doi.org/10.1038/357500a0>
- Haglund, M., Passant, U., Sjöbeck, M., Ghebremedhin, E., Englund, E., 2006. Cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts as putative substrates of vascular dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 681–687. <https://doi.org/10.1002/gps.1550>

- Hernandez-Guillamon, M., Delgado, P., Penalba, A., Rodriguez-Luna, D., Molina, C.A., Rovira, A., Alvarez-Sabin, J., Boada, M., Montaner, J., 2012. Plasma  $\beta$ -Amyloid Levels in Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Hemorrhagic Stroke. *Neurodegener. Dis.* 10, 320–323. <https://doi.org/10.1159/000333811>
- Hjalmarsson, C., Bjerke, M., Andersson, B., Blennow, K., Zetterberg, H., Åberg, N.D., Olsson, B., Eckerström, C., Bokemark, L., Wallin, A., 2014. Neuronal and Glia-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Ischemic Stroke. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 6, JCNSD.S13821. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S13821>
- Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoiu, A., Schoonderwaldt, H.C., Riemenschneider, M., Deyn, P.P.D., Baner, C., Cras, P., Wiltfang, J., Mehta, P.D., Iqbal, K., Pottel, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., 1999. Improved discrimination of AD patients using  $\beta$ -amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52, 1555–1555. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.8.1555>
- Hyman, B.T., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Carrillo, M.C., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Thies, B., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Montine, T.J., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 8, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020, 2020.. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), Köln.
- Jellinger, K., 1977. Cerebrovascular amyloidosis with cerebral hemorrhage. *J. Neurol.* 214, 195–206. <https://doi.org/10.1007/BF00316150>
- Jellinger, K.A., 2007. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 113, 349–388. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0185-2>
- Jeon, S.-B., Lee, J.-W., Kim, S.J., Chung, C.-H., Kwon, S.U., Choi, C.G., Choo, S.-J., Nah, H.-W., Kim, J.S., Kang, D.-W., 2010. New Cerebral Lesions on T2\*-Weighted Gradient-Echo Imaging after Cardiac Valve Surgery. *Cerebrovasc. Dis.* 30, 194–199. <https://doi.org/10.1159/000317108>

- Kessler, J., Calabrese, P., Kalbe, E., 2000. Demtect: A new screening instrument for supporting diagnosis of dementia. *Neurobiol. Aging* 30.
- Knudsen, K.A., Rosand, J., Karluk, D., Greenberg, S.M., 2001. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology* 56, 537–539. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.537>
- Li, Y., Ge, F., Zhang, Y., You, H., Zhang, Z., 2015. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Dementia Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy. *Chin. Med. Sci. J.* 30, 170–173. [https://doi.org/10.1016/S1001-9294\(15\)30042-0](https://doi.org/10.1016/S1001-9294(15)30042-0)
- Linn, J., Halpin, A., Demaerel, P., Ruhland, J., Giese, A.D., Dichgans, M., van Buchem, M.A., Bruckmann, H., Greenberg, S.M., 2010. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 74, 1346–1350. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad605>
- Mandybur, T.I., 1986. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 45, 79–90.
- Margraf, N.G., Jensen-Kondering, U., Weiler, C., Leyboldt, F., Maetzler, W., Philippen, S., Bartsch, T., Flüh, C., Röcken, C., Möller, B., Rojl, G., Neumann, A., Brüggemann, N., Roeben, B., Schulte, C., Bender, B., Berg, D., Kuhlenbäumer, G., 2022. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Cerebral Amyloid Angiopathy: New Data and Quantitative Meta-Analysis. *Front. Aging Neurosci.* 14, 783996. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.783996>
- Martínez-Lizana, E., Carmona-Iragui, M., Alcolea, D., Gómez-Choco, M., Vilaplana, E., Sánchez-Saudinós, M.B., Clarimón, J., Hernández-Guillamon, M., Munuera, J., Gelpi, E., Gómez-Anson, B., de Juan-Delago, M., Delgado-Mederos, R., Montaner, J., Ois, A., Amaro, S., Blesa, R., Martí-Fàbregas, J., Lleó, A., Fortea, J., 2015. Cerebral amyloid angiopathy-related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: an ARIA before the tsunami. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 710–717. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.25>
- Mattis, S., 1988. Dementia rating scale: professional manual. Psychological Assessment Resources, Incorporated.

- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meretoja, A., Strbian, D., Putaala, J., Curtze, S., Haapaniemi, E., Mustanoja, S., Sairanen, T., Satopää, J., Silvennoinen, H., Niemelä, M., Kaste, M., Tatlisumak, T., 2012. SMASH-U: A Proposal for Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 43, 2592–2597. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661603>
- Michalowsky, B., Kaczynski, A., Hoffmann, W., 2019. Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 62, 981–992. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02985-z>
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bäckström, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Noguchi-Shinohara, M., Komatsu, J., Samuraki, M., Matsunari, I., Ikeda, T., Sakai, K., Hama-guchi, T., Ono, K., Nakamura, H., Yamada, M., 2016. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Microbleeds and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 55, 905–913. <https://doi.org/10.3233/JAD-160651>
- O'Brien, J.T., Thomas, A., 2015. Vascular dementia. *The Lancet* 386, 1698–1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
- Okazaki, H., Reagan, T.J., Campbell, R.J., 1979. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin. Proc.* 54, 22–31.
- Qiu, C., De Ronchi, D., Fratiglioni, L., 2007. The epidemiology of the dementias: an update: *Curr. Opin. Psychiatry* 20, 380–385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b>
- Renard, D., Castelnovo, G., Wacogne, A., Floch, A., Thouvenot, E., Mas, J., Gabelle, A., Labauge, P., Lehmann, S., 2012. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. *J. Neurol.* 259, 2429–2433. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6520-8>

- Renard, D., Wacogne, A., Ayrignac, X., Charif, M., Fourcade, G., Azakri, S., Le Floch, A., Bouly, S., Marelli, C., Arquizan, C., Hirtz, C., Gabelle, A., Thouvenot, E., Lehmann, S., 2016. Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *J. Alzheimers Dis.* 50, 759–764. <https://doi.org/10.3233/JAD-150621>
- Rizzi, L., Rosset, I., Roriz-Cruz, M., 2014. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Res. Int.* 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Sacco, S., Marini, C., Toni, D., Olivieri, L., Carolei, A., 2009. Incidence and 10-Year Survival of Intracerebral Hemorrhage in a Population-Based Registry. *Stroke* 40, 394–399. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523209>
- Shams, S., Martola, J., Cavallin, L., Granberg, T., Shams, M., Aspelin, P., Wahlund, L.O., Kristoffersen-Wiberg, M., 2015. SWI or T2\*: Which MRI Sequence to Use in the Detection of Cerebral Microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *Am. J. Neuro-radiol.* 36, 1089–1095. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4248>
- Smith, E.E., Eichler, F., 2006. Cerebral Amyloid Angiopathy and Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Arch. Neurol.* 63, 148. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.1.148>
- Smith, E.E., Greenberg, S.M., 2009.  $\beta$ -Amyloid, Blood Vessels, and Brain Function. *Stroke* 40, 2601–2606. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536839>
- Soontornniyomkij, V., Lynch, M.D., Mermash, S., Pomakian, J., Badkoobehi, H., Clare, R., Vinters, H.V., 2010. Cerebral Microinfarcts Associated with Severe Cerebral  $\beta$ -Amyloid Angiopathy. *Brain Pathol.* 20, 459–467. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00322.x>
- Tanaka, M., Saito, S., Inoue, T., Satoh-Asahara, N., Ihara, M., 2020. Potential Therapeutic Approaches for Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1992. <https://doi.org/10.3390/ijms21061992>
- Thal, D.R., Griffin, W.S.T., de Vos, R.A.I., Ghebremedhin, E., 2008. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 115, 599–609. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0366-2>
- Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., Braak, H., 2002. Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58, 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- Tsai, H.-H., Tsai, L.-K., Chen, Y.-F., Tang, S.-C., Lee, B.-C., Yen, R.-F., Jeng, J.-S., 2017. Correlation of Cerebral Microbleed Distribution to Amyloid Burden in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. *Sci. Rep.* 7, 44715. <https://doi.org/10.1038/srep44715>

- Verbeek, M.M., Kremer, B.P.H., Rikkert, M.O., Domburg, P.H.M.F.V., Skehan, M.E., Greenberg, S.M., 2009. Cerebrospinal fluid amyloid  $\beta$ 40 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 66, 245–249. <https://doi.org/10.1002/ana.21694>
- Vinters, H.V., 1987. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18, 311–324. <https://doi.org/10.1161/01.STR.18.2.311>
- Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R.I., O'Brien, J.T., Barkhof, F., Benavente, O.R., Black, S.E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., DeCarli, C., de Leeuw, F.-E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N.C., Greenberg, S., Hachinski, V., Kilimann, I., Mok, V., Oostenbrugge, R. van, Pantoni, L., Speck, O., Stephan, B.C.M., Teipel, S., Viswanathan, A., Werring, D., Chen, C., Smith, C., van Buchem, M., Norrving, B., Gorelick, P.B., Dichgans, M., 2013. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12, 822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- Weiß, C., 2018. ROC-Analysen: Folge 10. *Notf. Rettungsmedizin* 21, 704–706. <https://doi.org/10.1007/s10049-018-0542-4>
- Wilson, D., Werring, D.J., 2017. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 38–47. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000411>
- Wolters, F.J., Ikram, M.A., 2019. Epidemiology of Vascular Dementia: Nosology in a Time of Epimics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, 1542–1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
- Yamada, M., 2000. Cerebral amyloid angiopathy: An overview. *Neuropathology* 20, 8–22. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00268.x>
- Yeh, S.-J., Tang, S.-C., Tsai, L.-K., Jeng, J.-S., 2014. Pathogenetical Subtypes of Recurrent Intracerebral Hemorrhage: Designations by SMASH-U Classification System. *Stroke* 45, 2636–2642. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005598>
- Youden, W.J., 1950. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3, 32–35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3)
- Ziegler, U., Doblhammer, G., 2009. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen* 71, 281–290. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119384>

## VII Anhang

**Tabelle 7:** Diagnostische Parameter dieser Studie und der Metaanalysen

<b>Ergebnisse dieser Studie</b>						
	Parame- ter	AUC <sup>a</sup> (95 %KI <sup>b</sup> )	Sensitivität (95 %KI <sup>b</sup> )	Spezifität (95 %KI <sup>b</sup> )	Z-Wert <sup>c</sup> cut-off	Gemes- sener cut-off <sup>d</sup>
CONT <sup>e</sup> /AD <sup>f</sup>	Aβ40	0.53 (0.38 - 0.69)	0.32 (0.14 - 0.5)	0.83 (0.7 - 0.97)	-0.21	5904
CONT/AD	Aβ42	0.87 (0.78 - 0.96)	0.82 (0.68 - 0.96)	0.8 (0.67 - 0.93)	-0.2	490
<b>CONT/AD</b>	<b>p-Tau</b>	<b>0.92</b> <b>(0.85 - 1)</b>	<b>0.86</b> <b>(0.71 - 0.96)</b>	<b>0.93</b> <b>(0.83 - 1)</b>	<b>0.38</b>	<b>55</b>
CONT/AD	t-Tau	0.89 (0.8 - 0.99)	0.82 (0.68 - 0.93)	0.93 (0.83 - 1)	0.92	381
<b>CONT/AD</b>	<b>Aβ42/40</b>	<b>0.92</b> <b>(0.83 - 1)</b>	<b>0.96</b> <b>(0.89 - 1)</b>	<b>0.83</b> <b>(0.7 - 0.93)</b>	<b>-1.22</b>	<b>0.06</b>
CONT/CAA <sup>g</sup>	Aβ40	0.63 (0.49 - 0.77)	0.77 (0.61 - 0.9)	0.47 (0.3 - 0.63)	0.99	7950
CONT/CAA	Aβ42	0.86 (0.76 - 0.96)	0.77 (0.61 - 0.9)	0.9 (0.77 - 1)	-0.71	347
CONT/CAA	p-Tau	0.82 (0.71 - 0.93)	0.68 (0.52 - 0.84)	0.87 (0.73 - 0.97)	-0.36	45
CONT/CAA	t-Tau	0.85 (0.75 - 0.94)	0.81 (0.65 - 0.94)	0.8 (0.67 - 0.93)	-0.1	258
<b>CONT/CAA</b>	<b>Aβ42/40</b>	<b>0.88</b> <b>(0.79 - 0.97)</b>	<b>0.94</b> <b>(0.84 - 1)</b>	<b>0.77</b> <b>(0.6 - 0.9)</b>	<b>-0.58</b>	<b>0.07</b>
AD/CAA	Aβ40	0.58 (0.43 - 0.73)	0.81 (0.68 - 0.94)	0.46 (0.29 - 0.64)	1.38	8618
AD/CAA	Aβ42	0.54 (0.39 - 0.7)	0.74 (0.58 - 0.9)	0.5 (0.32 - 0.68)	-0.75	338

<b>AD/CAA</b>	<b>p-Tau</b>	<b>0.75</b> <b>(0.61 - 0.88)</b>	<b>0.84</b> <b>(0.71 - 0.94)</b>	<b>0.64</b> <b>(0.46 - 0.82)</b>	<b>2.35</b>	<b>83</b>
AD/CAA	t-Tau	0.68 (0.54 - 0.82)	0.61 (0.45 - 0.77)	0.79 (0.61 - 0.93)	1.13	406
AD/CAA	A $\beta$ 42/40	0.61 (0.46 - 0.75)	0.32 (0.16 - 0.48)	0.96 (0.89 - 1)	-1.4	0.05
<b>Ergebnisse der Metaanalyse ohne diese Studie (WO)</b>						
	Parameter	AUC <sup>a</sup> (95 %KI <sup>b</sup> )	Sensitivität (95 %KI <sup>b</sup> )	Spezifität (95 %KI <sup>b</sup> )	Z-Wert cut-off	N/A
CONT/AD	A $\beta$ 40	0.53 (0.46 - 0.6)	0.68 (0.61 - 0.74)	0.43 (0.33 - 0.52)	0.19	N/A
CONT/AD	A $\beta$ 42	0.89 (0.85 - 0.93)	0.79 (0.73 - 0.85)	0.83 (0.75 - 0.89)	-0.96	N/A
CONT/AD	p-Tau	0.93 (0.9 - 0.96)	0.89 (0.84 - 0.93)	0.84 (0.76 - 0.9)	0.78	N/A
CONT/AD	t-Tau	0.94 (0.91 - 0.96)	0.86 (0.81 - 0.91)	0.89 (0.84 - 0.95)	1.04	N/A
<b>CONT/AD</b>	<b>A<math>\beta</math>42/40</b>	<b>0.96</b> <b>(0.94 - 0.98)</b>	<b>0.87</b> <b>(0.82 - 0.91)</b>	<b>1</b> <b>(1 - 1)</b>	<b>-1.93</b>	<b>N/A</b>
CONT/CAA	A $\beta$ 40	0.82 (0.75 - 0.89)	0.88 (0.79 - 0.95)	0.63 (0.53 - 0.72)	-0.42	N/A
<b>CONT/CAA</b>	<b>A<math>\beta</math>42</b>	<b>0.91</b> <b>(0.87 - 0.96)</b>	<b>0.85</b> <b>(0.75 - 0.93)</b>	<b>0.87</b> <b>(0.8 - 0.93)</b>	<b>-1.17</b>	<b>N/A</b>
CONT/CAA	p-Tau	0.65 (0.56 - 0.74)	0.37 (0.25 - 0.49)	0.92 (0.88 - 0.97)	1.47	N/A
CONT/CAA	t-Tau	0.76 (0.68 - 0.84)	0.53 (0.39 - 0.66)	0.91 (0.86 - 0.96)	1.31	N/A
CONT/CAA	A $\beta$ 42/40	0.9 (0.85 - 0.96)	0.9 (0.81 - 0.97)	0.8 (0.71 - 0.87)	-0.83	N/A
<b>AD/CAA</b>	<b>A<math>\beta</math>40</b>	<b>0.8</b> <b>(0.73 - 0.86)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.67 - 0.88)</b>	<b>0.75</b> <b>(0.68 - 0.81)</b>	<b>-0.73</b>	<b>N/A</b>

AD/CAA	A $\beta$ 42	0.6 (0.51 - 0.68)	0.39 (0.27 - 0.53)	0.84 (0.78 - 0.89)	-2.14	N/A
AD/CAA	p-Tau	0.78 (0.71 - 0.86)	0.63 (0.51 - 0.75)	0.85 (0.8 - 0.91)	1.06	N/A
AD/CAA	t-Tau	0.72 (0.64 - 0.8)	0.68 (0.56 - 0.8)	0.73 (0.67 - 0.79)	2.07	N/A
AD/CAA	A $\beta$ 42/40	0.65 (0.56 - 0.73)	0.52 (0.4 - 0.64)	0.82 (0.77 - 0.88)	-2.95	N/A
<b>Ergebnisse der Metaanalyse mit dieser Studie (ALL)</b>						
	Parameter	AUC <sup>a</sup> (95 %KI <sup>b</sup> )	Sensitivität (95 %KI <sup>b</sup> )	Spezifität (95 %KI <sup>b</sup> )	Z-Wert cut-off	N/A
CONT/AD	A $\beta$ 40	0.53 (0.47 - 0.59)	0.75 (0.7 - 0.81)	0.33 (0.24 - 0.41)	0.46	N/A
CONT/AD	A $\beta$ 42	0.88 (0.85 - 0.92)	0.88 (0.84 - 0.93)	0.72 (0.63 - 0.79)	-0.6	N/A
CONT/AD	p-Tau	0.93 (0.9 - 0.95)	0.88 (0.84 - 0.92)	0.84 (0.78 - 0.9)	0.78	N/A
CONT/AD	t-Tau	0.93 (0.9 - 0.96)	0.88 (0.83 - 0.92)	0.87 (0.81 - 0.92)	0.96	N/A
<b>CONT/AD</b>	<b>A<math>\beta</math>42/40</b>	<b>0.96</b> <b>(0.94 - 0.98)</b>	<b>0.85</b> <b>(0.8 - 0.9)</b>	<b>0.98</b> <b>(0.94 - 1)</b>	<b>-1.74</b>	<b>N/A</b>
CONT/CAA	A $\beta$ 40	0.76 (0.69 - 0.82)	0.87 (0.8 - 0.93)	0.54 (0.44 - 0.63)	-0.2	N/A
CONT/CAA	A $\beta$ 42	0.89 (0.84 - 0.94)	0.81 (0.73 - 0.89)	0.87 (0.81 - 0.93)	-1.17	N/A
CONT/CAA	p-Tau	0.71 (0.63 - 0.78)	0.52 (0.42 - 0.62)	0.84 (0.78 - 0.9)	0.86	N/A
CONT/CAA	t-Tau	0.79 (0.73 - 0.85)	0.69 (0.6 - 0.78)	0.78 (0.71 - 0.85)	0.59	N/A
<b>CONT/CAA</b>	<b>A<math>\beta</math>42/40</b>	<b>0.9</b> <b>(0.86 - 0.94)</b>	<b>0.91</b> <b>(0.84 - 0.97)</b>	<b>0.76</b> <b>(0.68 - 0.83)</b>	<b>-0.73</b>	<b>N/A</b>

AD/CAA	Aβ40	0.73 (0.67 - 0.79)	0.74 (0.65 - 0.83)	0.65 (0.58 - 0.71)	-0.48	N/A
AD/CAA	Aβ42	0.54 (0.47 - 0.61)	0.81 (0.72 - 0.89)	0.32 (0.25 - 0.38)	-1.16	N/A
<b>AD/CAA</b>	<b>p-Tau</b>	<b>0.76</b> <b>(0.69 - 0.82)</b>	<b>0.56</b> <b>(0.46 - 0.66)</b>	<b>0.86</b> <b>(0.8 - 0.9)</b>	<b>1.06</b>	<b>N/A</b>
AD/CAA	t-Tau	0.71 (0.64 - 0.77)	0.66 (0.56 - 0.76)	0.73 (0.67 - 0.79)	2.11	N/A
AD/CAA	Aβ42/40	0.69 (0.63 - 0.76)	0.67 (0.57 - 0.76)	0.73 (0.67 - 0.78)	-2.86	N/A

a: AUC = engl. Area under the curve = Fläche unter der Kurve

b: KI = 95 % Konfidenzintervall

c: Z-Wert = Cut-off zur Bestimmung der optimalen Sensitivität und Spezifität in der Meta-Analyse

d: gemessener Cut-Off = Cut-off der direkt in dieser Studie gemessenen Parameter

e: CONT = Kontrollgruppe

f: AD = Alzheimer-Demenz-Fallgruppe

g: CAA = CAA-Fallgruppe

Quelle: Margraf et al., 2022

**Tabelle 8:** Eigenschaften der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Demographische Merkmale der Gruppe	Einschlusskriterien	Liquor-Analyse-methode	Ergebnisse
Verbeek et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: n = 17 (MA<sup>a</sup>: 62,8, SD<sup>b</sup> ± 11,9), nicht dement</li> <li>– AD<sup>d</sup>: n = 72 (MA<sup>a</sup>: 69,4, SD<sup>b</sup> ± 8,3)</li> <li>– Kontrollen: n = 58 (MA<sup>a</sup>: 61,0, SD<sup>b</sup> ± 8,7), keine neurologischen Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: wahrscheinlich oder definitiv nach den oBC<sup>e</sup></li> <li>– AD<sup>d</sup>: NINCDS-ADRDA<sup>f</sup></li> </ul>	ELISA <sup>g</sup> (Innogenetics, NV, Gent, Belgien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aβ40 und Aβ42 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> und Kontrollen</li> <li>– t-Tau und p-Tau erhöht bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen</li> <li>– t-Tau und p-Tau erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup></li> </ul>
Martinez-Lizana et al. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: n = 19 (12 ohne SAB<sup>h</sup> (MA<sup>a</sup>: 69,8), 7 mit SAB<sup>h</sup> (MA<sup>a</sup>: 79,1), hauptsächlich MCI/De-menz</li> <li>– AD<sup>d</sup>: n = 42 (MA<sup>a</sup>: 67,6, R<sup>k</sup>: 50,6 – 79,8)</li> <li>– Kontrollen: n = 20 (MA<sup>a</sup>: 66,5, R<sup>k</sup>: 55,7-77,5), keine kognitiven Beschwerden, unauffällige neuropsychologische Untersuchung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: möglich oder wahrscheinlich nach den mBC<sup>l</sup> (T2*)</li> <li>– AD<sup>d</sup>: NINCDS-ADRDA<sup>f</sup></li> </ul>	ELISA <sup>g</sup> (Innogenetics, NV, Gent, Belgien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aβ40 und Aβ42 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen aber nicht vs. AD<sup>d</sup></li> <li>– t-Tau erhöht bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen</li> <li>– t-Tau und p-Tau erhöht bei AD<sup>d</sup> vs. CAA<sup>c</sup></li> </ul>

Studie	Demographische Merkmale der Gruppe	Einschlusskriterien	Liquor-Analyse-methode	Ergebnisse
Renard et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: n = 13 (MA<sup>a</sup>: 73), keine kognitiven Einschränkungen durch Eigen- und Fremdanamnese</li> <li>– AD<sup>d</sup>: n = 42 (MA<sup>a</sup>: 73)</li> <li>– Kontrollen: 16 (MA<sup>a</sup>: 70), keine neurologischen Erkrankungen, die mit Amyloidablagerungen zusammenhängen, keine gesunden Kontrollpatienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: möglich oder wahrscheinlich nach den mBC<sup>l</sup> (T2*, optional SWI<sup>n</sup>)</li> <li>– AD<sup>d</sup>: NIA-AA<sup>o</sup></li> </ul>	ELISA <sup>g</sup> (Innogenetics, NV, Gent, Belgien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aβ42 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen aber nicht vs. AD<sup>d</sup></li> <li>– Aβ40 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> aber nicht vs. Kontrollen</li> <li>– t-Tau erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> und erniedrigt in CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen</li> <li>– p-Tau erhöht bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> aber nicht vs. Kontrollen</li> </ul>
Banerjee et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: 10 (MA<sup>a</sup>: 68,6; SD<sup>b</sup> ± 3,0), MMSE<sup>p</sup> ≥ 23</li> <li>– AD<sup>d</sup>: 20 (MA<sup>a</sup>: 62,5; SD<sup>b</sup> ± 4,1)</li> <li>– Kontrollen: 10 (MA<sup>a</sup>: 62,2; SD<sup>b</sup> ± 5,4); keine bedeutenden neurologischen Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: wahrscheinlich nach den mBC<sup>l</sup></li> <li>– AD<sup>d</sup>: amnestische Symptome, Liquor-Kriterien</li> </ul>	ECL <sup>q</sup> , Meso Scale Discovery V-PLEX A-beta peptide panel 1; ELISA <sup>g</sup> (Innotest, Fujirebio Europe, Gent, Belgien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aβ40 und Aβ42 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> und Kontrollen</li> <li>– p-Tau erhöht bei AD<sup>d</sup> vs. CAA<sup>c</sup> und Kontrollen, aber nicht bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen</li> </ul>

Studie	Demographische Merkmale der Gruppe	Einschlusskriterien	Liquor-Analyse-methode	Ergebnisse
Margraf et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: 31 (MA<sup>a</sup>: 75,1; SD<sup>b</sup>: ± 5,3); 54 % dement</li> <li>– AD<sup>d</sup>: 28 (MA<sup>a</sup>: 71,1; SD<sup>b</sup>: ±7,7)</li> <li>– Kontrollen: 30 (MA<sup>a</sup>: 72,5; SD<sup>b</sup>: ± 7,8); ¼ gesunde Kontrollen, 1/3 periphere neurologische Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CAA<sup>c</sup>: wahrscheinlich oder wahrscheinlich mit unterstützender Pathologie nach den mBC<sup>l</sup> (SWI<sup>n</sup>, wenige T2<sup>*m</sup>)</li> <li>– AD<sup>d</sup>: NIA-AA<sup>o</sup></li> </ul>	Lumipulse 2. Generation FujiRebio	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aβ42 erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen und AD<sup>d</sup> vs. Kontrollen aber nicht bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup></li> <li>– Aβ40 nicht unterschiedlich bei CAA<sup>c</sup>, AD<sup>d</sup> und Kontrollen</li> <li>– t-Tau und p-Tau erniedrigt bei CAA<sup>c</sup> vs. AD<sup>d</sup> und CAA<sup>c</sup> vs. Kontrollen und AD<sup>d</sup> vs. Kontrollen</li> </ul>

a: MA = mittleres Alter in Jahren

b: SD = Standardabweichung

c: CAA = cerebrale Amyloidangiopathie

d: AD = Alzheimer-Demenz

e: oBC = original Boston Kriterien

f: NINCDS-ADRDA = Alzheimer-Demenz Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

g: ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay

h: SAB = Subarachnoidalblutung

j: MCI = Leichte kognitive Störung (engl. „mild cognitive impairment“)

k: R = Spannweite (engl. „Range“)

l: mBC = modifizierten Boston Kriterien

m: T2\* = T2\* gewichtete Magnetresonanztomographien

n: SWI = Suszeptibilitätsgewichtete Magnetresonanztomographien

o: NIA-AA = Alzheimer-Demenz Kriterien des National Institute on Aging & Alzheimer's Association

p: MMSE = Mini Mental Status Test, Demenz Test

q: ECL = Elektrochemilumineszenz

Quelle: Margraf et al., 2022

## VIII Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Dipl.-Psych. Nils Margraf, zum einen für das Anvertrauen dieses besonderen Dissertationsthemas, zum anderen für die stets zuverlässige und wertschätzende Betreuung. Darüber hinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dr. Gregor Kuhlenbäumer und PD Dr. med. Ulf Jensen-Kondering für die gute Unterstützung im Verlauf des ganzen Projektes bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Prof. Dr. Berg und Prof. Dr. Maetzler, für die Möglichkeit an Ihrer Klinik für Neurologie die Daten zu erheben und das Kontaktherstellen nach Tübingen.

Herrn Benjamin Röben möchte ich danken für die Unterstützung bei der Patientenakquise in Tübingen und die gute Betreuung vor Ort.

Vielen Dank auch an PD Dr. Frank Leypoldt und das ganze Team des Zentrallabors UKSH Kiel für die tatkräftige Unterstützung, sei es bei den Messungen oder die immer offenen Ohren bei Fragen oder Problemen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, insbesondere bei Annalena Fuest und Alexander Horstmann sowie meinen Eltern. Ohne ihre stetige Unterstützung, sei es beim Zuhören, Mut zusprechen oder Korrekturlesen, wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

## IX Veröffentlichungen der vorgelegten Dissertation

- Margraf, N. G., Jensen-Kondering, U., Weiler, C., Leypoldt, F., Maetzler, W., Philippen, S., Bartsch, T., Flüh, C., Röcken, C., Möller, B., Rojl, G., Neumann, A., Brüggemann, N., Roeben, B., Schulte, C., Bender, B., Berg, D., & Kuhlenbäumer, G. (2022). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Cerebral Amyloid Angiopathy: New Data and Quantitative Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*, 783996.
- Weiler, C., Jensen-Kondering, U., Leypoldt, F., Maetzler, W., Philippen, S., Bartsch, T., Flüh, C., Röcken, C., Möller, B., Rojl, G., Neumann, A., Brüggemann, N., Roeben, B., Schulte, C., Bender, B., Berg, D., & Kuhlenbäumer, G., Margraf, N. G. (2021). Liquor-Biomarker bei der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA). Neue Daten und eine quantitative Meta-Analyse., veröffentlicht als Abstract und E-Poster-Präsentation auf dem 94. DGN-Kongress 2021
- Jensen-Kondering, U. R., Weiler, C., Langguth, P., Larsen, N., Flüh, C., Kuhlenbäumer, G., Jansen, O., & Margraf, N. G. (2020). Clinical and radiological differences between patients with probable cerebral amyloid angiopathy and mixed cerebral microbleeds. *Journal of neurology*, *267*(12), 3602–3608.