

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Phosphoryliertes Tau 181 als blutbasierter Biomarker  
der präklinischen Alzheimererkrankung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Soter, Ester

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Jucker

Tag der Disputation: 13.05.2026

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Alzheimererkrankung	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Risikofaktoren und Genetik	1
1.1.3 Pathophysiologischer Prozess	2
1.1.4 Symptomatik	4
1.1.5 Krankheitsstadien des Alzheimer-Kontinuums	5
1.1.6 Diagnostik	10
1.1.7 Therapiemöglichkeiten	12
1.2 Biomarker der Alzheimererkrankung	13
1.2.1 Biomarker der Amyloid-Pathologie (A)	14
1.2.2 Biomarker der Tau-Pathologie (T)	15
1.2.3 Biomarker für Neurodegeneration (N)	17
1.3 DELCODE (DZNE - Longitudinale Studie zu kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz)	18
1.4 SIMOA-Technologie Quanterix®	18
1.4.1 Aufbau SIMOA-HD-X-Analyzer®	20
1.4.2 Reaktionsschritte SIMOA-HD-X-Analyzer®	21
1.5 Zielsetzung der Arbeit	22
2 Material und Methoden	24
2.1 DELCODE Studiendesign	24
2.1.1 Allgemeines Studiendesign	24
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.1.3 Untersuchungsmethoden	25
2.2 Gruppeneinteilung	27
2.2.1 Gruppeneinteilung nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung	27

2.2.2	Gruppeneinteilung nach CSF-Amyloidstatus _____	28
2.3	Materialien _____	28
2.4	pTau-181-Messung _____	32
2.4.1	Einteilung _____	32
2.4.2	Vorbereitungen _____	32
2.4.3	Messung _____	33
2.5	Qualitätskriterien eines Messtags _____	33
2.5.1	Mikrobeads _____	34
2.5.2	CV-AEB _____	34
2.5.3	Recovery der Kalibratoren _____	35
2.5.4	Berechnung Nachweisgrenze (LoD) _____	35
2.5.5	Definition untere Bestimmungsgrenze (LLoQ) _____	35
2.5.6	Kontrollproben _____	35
2.6	Statistik _____	36
2.7	Einwilligungserklärung und Ethik _____	37
3	Ergebnisse _____	37
3.1	Probenverfügbarkeit _____	37
3.2	Beurteilung der Messungen anhand der Qualitätskriterien _____	37
3.2.1	Berechnung Nachweisgrenze (LoD) _____	38
3.2.2	Definition untere Bestimmungsgrenze LLoQ _____	38
3.2.3	Kontrollproben _____	40
3.3	Korrelation der pTau181-Konzentration in Plasma und CSF _____	42
3.4	Auswertung Baseline _____	43
3.4.1	Auswertung Baselinedaten nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung _____	44
3.4.2	Auswertung Baselinedaten nach CSF-Amyloidstatus _____	49
3.5	Auswertung longitudinal von CU, SCD und MCI nach CSF-Amyloidstatus _____	54
3.5.1	Longitudinaler Verlauf der Plasma-pTau181-Werte nach Diagnosegruppe und Amyloidstatus _____	54
3.5.2	Longitudinaler Verlauf des PACC5-Scores der Amyloid-Positiven unterteilt nach Diagnosegruppe und Baseline-Plasma-pTau181 _____	57
4	Diskussion _____	57

4.1	Charakterisierung der Studienpopulation _____	58
4.1.1	Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme finden sich signifikante demographische Unterschiede zwischen den Stadien der kognitiven Beeinträchtigung _____	58
4.2	Querschnittsanalyse von Plasma-pTau181 zum Zeitpunkt der Studienaufnahme mit Fokus auf SCD _____	60
4.2.1	Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme unterscheiden sich die Stadien der kognitiven Beeinträchtigung signifikant bezüglich des Plasma-pTau181-Werts _____	60
4.2.2	Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme ermöglicht der Plasma-pTau181-Wert die Identifikation von Personen im Alzheimer-Kontinuum _____	61
4.2.3	Plasma-pTau181 ist ein geeigneter blutbasierter Biomarker in präklinischen Stadien der Alzheimererkrankung, insbesondere bei SCD _____	63
4.3	Longitudinale Entwicklung von Plasma-pTau181 und Prognose des kognitiven Outcomes mit Fokus auf SCD _____	64
4.3.1	Es finden sich longitudinale Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien bezüglich des Verlaufs der Plasma-pTau181-Werte, insbesondere bei Amyloid-Positiven mit SCD _____	64
4.3.2	Baseline-Plasma-pTau181-Werte können das spätere kognitive Outcome bei Probanden mit SCD prognostizieren _____	65
4.4	Korrelation pTau181-Konzentration im Plasma und CSF _____	66
4.4.1	Die pTau181-Konzentration im Plasma und im CSF korreliert moderat positiv _____	66
4.5	Stärken und Limitationen _____	66
4.5.1	Stärken _____	66
4.5.2	Limitationen _____	67
4.6	Ausblick _____	67
5	Zusammenfassung _____	70
5.1	Methoden _____	70
5.2	Ergebnisse _____	70
5.3	Diskussion _____	71
5.4	Fazit _____	71
6	Literaturverzeichnis _____	72
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	88

8	Publikationsverzeichnis	89
9	Danksagung	90
10	Anhang	91
10.1	Beispiel Layout Messtag	91
10.2	Sensitivitätsanalyse	92

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Tau-Proteins.....	3
Abbildung 2: Krankheitsstadien des Alzheimer-Kontinuums .....	7
Abbildung 3: Schematischer Biomarkerverlauf über die Zeit.....	14
Abbildung 4: Phosphorylierungsstellen des Tau-Proteins .....	15
Abbildung 5: Immunkomplexbildung der SIMOA-Technologie .....	19
Abbildung 6: Vereinzelung der Mikrobeads auf der Ausleseplatte .....	19
Abbildung 7: SIMOA-HD-X-Analyzer® .....	20
Abbildung 8: Reaktionsschritte des SIMOA-HD-X-Analyzers® .....	22
Abbildung 9: Verteilung der Mikrobeads von Messtag 15 .....	34
Abbildung 10: Flussdiagramm der Plasmaproben.....	39
Abbildung 11: Mittelwerte der internen Kontrollen über alle gewerteten Messtage (n=40).....	41
Abbildung 12: Mittelwerte der Kit Kontrollen über alle gewerteten Messtage (n=40).....	42
Abbildung 13: Pearson Korrelation der pTau181-Konzentration in Plasma und CSF von n=47 .....	43
Abbildung 14: Flussdiagramm Baselinedaten .....	44
Abbildung 15: Baseline Plasma pTau181-Konzentration nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=844 Probanden .....	48
Abbildung 16: Baseline Ratio CSF A $\beta$ 42/40 zugeordnet dem CSF-Amyloidstatus und dem Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden .....	49
Abbildung 17: Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach CSF-Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden.....	53
Abbildung 18: Longitudinaler Verlauf der Plasma-pTau181-Konzentrationen dargestellt nach Diagnosegruppe (CU, SCD, MCI) und CSF-Amyloidstatus bei Studieneinschluss .....	55
Abbildung 19: Longitudinaler Verlauf des PACC-Scores der Amyloid-Positiven nach Diagnosegruppe und Baseline-Plasma-pTau181-Konzentration bei Studieneinschluss .....	56

Anlage 1: Beispiellayout eines Messtags anhand von Messtag 15 .....	91
Anlage 2: Sensitivitätsanalyse Baseline Plasma pTau181-Konzentration nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=844 Probanden.....	92
Anlage 3: Sensitivitätsanalyse Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach CSF-Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden.....	93

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: verwendete Geräte .....	28
Tabelle 2: verwendete Software .....	29
Tabelle 3: verwendetes Verbrauchsmaterial .....	30
Tabelle 4: verwendete Puffer, Lösungen und Kits .....	31
Tabelle 5: verwendete Chemikalien .....	31
Tabelle 6: verwendete Proben.....	31
Tabelle 7: Baselinedaten nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung .....	45
Tabelle 8: p-Werte der Gruppenvergleiche nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung mittels Games-Howell's-Test .....	46
Tabelle 9: Baselinedaten nach Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung .....	50
Tabelle 10: p-Werte der Gruppenvergleiche nach CSF-Amyloidstatus mittels Dunnett's-T3-Test.....	51

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
AEB	Engl.: Average enzymes per bead
ApoE	Apolipoprotein E
ApoE4	Apolipoprotein E 4
A $\beta$	Beta-Amyloid
A $\beta$ -	Amyloid-Negativ; Ratio CSF-A $\beta$ 42/40>0.08
A $\beta$ +	Amyloid-Positiv; Ratio CSF-A $\beta$ 42/40 $\leq$ 0.08
A $\beta$ 40	Amyloid-beta 40
A $\beta$ 42	Amyloid-beta 42
CCD	Ladungsgekoppeltes Bauteil (engl.: charge-coupled device)
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating - global score
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes
CERAD-NAB+	CERAD-Neuropsychological Assessment Battery-plus
conc	Konzentration (engl.: concentration)
CSF	Liquor (engl.: cerebrospinal fluid)
CU	Kognitiv unbeeinträchtigt (engl.: cognitive unimpaired)
CV	Variationskoeffizient
DELCODE	DZNE - Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz
DZNE	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: European Medicines Agency)
engl.	Englisch
et al.	Und andere (lateinisch: et alia)
fl	Femtoliter
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IWG	International Working Group

LLoQ	Untere Bestimmungsgrenze (engl.: Lower Limit of Quantification)
LMEM	Linear gemischte Modelle (engl.: linear mixed effects models)
LoD	Nachweisgrenze (engl.: Limit of Detection)
LSI-Modul	Detektionsmodul (engl.: Load-Seal-Image module)
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung (engl.: mild cognitive impairment)
mean	Engl.: Mittelwert
ml	Milliliter
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Meso Scale Discovery
n	Stichprobengröße
NfL	Neurofilament Light Chain
NIA-AA	National Institute on Aging - Alzheimer's Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PACC5	Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite+Semantic Fluency
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pg	Pikogramm
pTau	Phosphoryliertes Tau-Protein
RGP	Resorufin- $\beta$ -D-Galaktopyrasonid
SBG	Streptavidin- $\beta$ -Galaktosidase
SCD	Subjektive kognitive Beeinträchtigung (engl.: subjective cognitive decline)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SEM	Standardfehler (engl.: standard error of the mean)
SIMOA	Single molecule array
Tau	Tubulin assoziierte Einheit (engl.: tubulin associated unit)
total-Tau	Gesamt-Tau-Protein (engl.: total tau protein)
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (engl.: United States of America)
vs.	Versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Alzheimererkrankung

Die Alzheimererkrankung ist eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung. Das Endstadium der Erkrankung bezeichnet man als Alzheimer Demenz. Sie ist die häufigste Demenzform und beeinträchtigt Betroffene in späten Stadien maßgeblich in ihrem Alltag und in ihrer sozialen Interaktion (Gaugler J, 2024). Dadurch entstehen sowohl für die Betroffenen als auch für die Angehörigen große psychische und physische Belastungen. Aufgrund der langsamen Progredienz gibt es klinisch keine fest definierbaren Ereignisse, die den Krankheitsbeginn bestimmen (Sperling et al., 2011). Außerdem ist es differentialdiagnostisch herausfordernd, die Diagnose allein klinisch zu stellen, weshalb Biomarker besonders in der Diagnostik der präklinischen Alzheimererkrankung essenziell sind.

### 1.1.1 Epidemiologie

In westlichen Ländern leben circa 5-7% der über 60-jährigen Bevölkerung mit einer Demenz. Die häufigste Form ist mit 60% die Alzheimer Demenz (Winblad et al., 2016).

Es wird eine Early-onset-Alzheimer Demenz von einer Late-onset-Alzheimer Demenz unterschieden. Die Late-onset-Alzheimer Demenz ist die häufigere Form und tritt nach dem 65. Lebensjahr auf. Die Early-onset-Alzheimer Demenz betrifft 1-6% der Alzheimer Demenzen, tritt vor dem 65. Lebensjahr auf und ist mit familiären Formen assoziiert (Alonso Vilatela et al., 2012, Bettens et al., 2013, Winblad et al., 2016).

### 1.1.2 Risikofaktoren und Genetik

Die genaue Ätiologie der Alzheimererkrankung verbleibt weiterhin unbekannt, aber es konnten mehrere Risikofaktoren der Alzheimererkrankung identifiziert werden:

Seit langem ist das Apolipoprotein-E4 (ApoE4) als Allel des Apolipoprotein-E-Gens (ApoE-Gen) mit einer deutlichen Risikoerhöhung für die sporadische Form

der Alzheimererkrankung bekannt (Saunders et al., 1993, Evans et al., 2003, Bertram and Tanzi, 2008, Bettens et al., 2013).

Die familiären Formen der Alzheimererkrankung sind mit Genmutationen der Gene Präsenilin 2 (PS2) auf Chromosom 1, Präsenilin 1 (PS1) auf Chromosom 14 und dem Gen des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) auf Chromosom 21 assoziiert (Bertram and Tanzi, 2008, Alonso Vilatela et al., 2012, Bettens et al., 2013).

Personen mit Downsyndrom (Trisomie 21) überexprimieren APP und Beta-Amyloid (A $\beta$ ), weshalb sie ein Lebenszeitrisiko von 95% für Demenz haben (McCarron et al., 2017).

Das Alter ist einer der größten Risikofaktoren der Alzheimererkrankung. Zu den modifizierbaren protektiven Faktoren der Alzheimererkrankung zählen: physische Aktivität, Nikotinabstinenz, Bildung, soziale und mentale Aktivität, Einstellung des Blutdrucks sowie Ernährungsumstellung (Gaugler J, 2024).

### **1.1.3 Pathophysiologischer Prozess**

Spezifische pathophysiologische Prozesse der Alzheimererkrankung sind die extrazelluläre Akkumulation von A $\beta$  zu Amyloid-Plaques in Kombination mit der intrazellulären Akkumulation von Tau (Tubulin assoziierte Einheit, engl. tubulin associated unit) zu Neurofibrillären Tangles (=Alzheimer-Fibrillen) in Neuronen. Die Akkumulation von A $\beta$  und Tau führt zu neuronaler Schädigung bis hin zur Neurodegeneration, welche in Hirnatrophie resultiert. Auch bei Gesunden findet im Alter Hirnatrophie statt, jedoch ist die Atrophie bei Alzheimer-Erkrankten beschleunigt. (Jack et al., 2004)

#### **1.1.3.1 Amyloid-Pathologie**

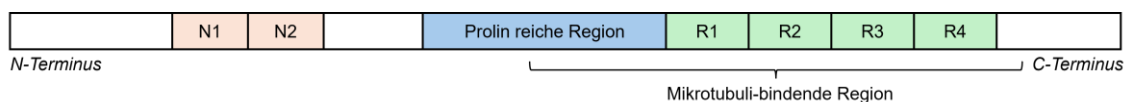
A $\beta$  ist ein Proteinfragment und entsteht durch enzymatisches Schneiden des Amyloid-Precursor-Proteins durch die Beta- und Gamma-Sekretase (LaFerla et al., 2007). Dabei bilden sich hauptsächlich zwei Isoformen: Amyloid-beta 40 (A $\beta$ 40) und Amyloid-beta 42 (A $\beta$ 42) (LaFerla et al., 2007). Vor allem A $\beta$ 42 ist amyloidogen, wenn es akkumuliert, formt es Oligomere und anschließend extrazelluläre Plaques (Selkoe and Hardy, 2016). Die Amyloid-Plaques können

die neuronale Kommunikation an den Synapsen blockieren und bewirken dadurch eine neuronale Schädigung (Gaugler J, 2024). Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Akkumulation der Amyloid-Plaques etwa 20 Jahre vor der Demenzdiagnose nachweisbar ist (Jansen et al., 2015, Gordon et al., 2018).

### 1.1.3.2 Tau-Pathologie

Das MAPT-Gen (Mikrotubuli assoziiertes Protein Tau, engl. Microtubule associated protein tau) kodiert für das Tau-Protein und liegt auf Chromosom 17. Durch alternatives Splicing entstehen sechs Tau-Isoformen (siehe Abbildung 1), welche an multiplen Stellen phosphoryliert werden können (Hanger et al., 2007, Wesseling et al., 2020). Die Tau-Proteine binden an Mikrotubuli und regulieren deren Zusammenbau (Drewes et al., 1998, Mandelkow and Mandelkow, 1998).

Das Amyloidkaskadenmodell besagt, dass unter anderem A $\beta$  (insbesondere in Form von löslichen A $\beta$ 42-Oligomeren (Shankar et al., 2008)) und inflammatorische Prozesse zur Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen führen (Hardy and Higgins, 1992, Selkoe and Hardy, 2016). Durch Hyperphosphorylierung verlieren die Tau-Proteine ihre Fähigkeit an Mikrotubuli zu binden und es kommt zur Aggregation von intrazellulären Neurofibrillären Tangles (Grundke-Iqbal et al., 1986a, Grundke-Iqbal et al., 1986b, Drewes et al., 1998, Mandelkow and Mandelkow, 1998). Die Neurofibrillären Tangles beeinträchtigen die neuronale Funktion durch Stören des axonalen Transport und führen somit zur Neurodegeneration. Mit Zunahme der Ablagerungen nimmt auch der Zellverlust zu, wodurch kognitive Beeinträchtigungen verstärkt werden (Braak and Braak, 1995).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des Tau-Proteins**

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Tau-Proteins. Durch alternatives Splicing entstehen sechs Tau-Isoformen mit 0,1 oder 2 Insertionen N-terminal (hier dargestellt als N1 und N2), sowie 3 oder 4 Insertionen C-terminal (hier dargestellt als R1-R4). Die meisten Phosphorylierungsstellen befinden sich in der Prolin reichen Region.

Nach (Wegmann et al., 2021)

Aufgrund der intrazellulären Aggregation von Tau zählt die Alzheimererkrankung zu den Tauopathien. Weitere Tauopathien sind unter anderem die kortikobasale Degeneration, die chronisch traumatische Enzephalopathie und die frontotemporale Demenz (Devi, 2023).

#### **1.1.4 Symptomatik**

Die Alzheimererkrankung entwickelt sich langsam und kontinuierlich. Ein spezifisches Syndrom der Alzheimererkrankung ist die Gedächtnisstörung vom hippocampalen Typ, welche durch ein Defizit in der Einspeicherung von Lerninhalten gekennzeichnet ist. Bei atypischen Formen der Alzheimererkrankung können Erstsymptome aber auch eine logopenische Aphasie (fortschreitende Beeinträchtigung beim Abruf von Einzelwörtern und der Wiederholung von Sätzen) oder eine posteriore kortikale Atrophie (fortschreitende Beeinträchtigung der visuellen und anderen posterioren kognitiven Funktionen) sein. Seltene Phänotypen sind die primär progressive Aphasie, das kortikobasale Syndrom, sowie die behavioral-dysexekutive Variante. Diese Syndrome werden von der International Working Group (IWG) als Teil der Grundvoraussetzung für die Diagnose einer Alzheimererkrankung gesehen (Dubois et al., 2021).

Die Alzheimer Demenz wird nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) wie folgt definiert:

„Demenz (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 und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.

Soll eine zugrunde liegende Krankheit angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer zu benutzen.

F00.-\* Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-+):

Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale 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, 2023)

### **1.1.5 Krankheitsstadien des Alzheimer-Kontinuums**

Klinisch können Demenzerkrankungen anhand der Kognition in unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung eingeteilt werden: Die präklinischen Stadien ohne objektive kognitive Beeinträchtigungen, das prodromale Stadium mit milden kognitiven Beeinträchtigungen und das Demenzstadium mit funktionellen Beeinträchtigungen (McKhann et al., 2011, Albert et al., 2011, Sperling et al., 2011). Bei der Alzheimererkrankung können die einzelnen Stadien mehrere Jahre bis Jahrzehnte andauern (Jack et al., 2013, Villemagne et al., 2013, Vermunt et al., 2019). Umso älter die Erkrankten sind, desto kürzer sind die Stadien jeweils (Vermunt et al., 2019).

Für den wissenschaftlichen Rahmen unterteilen die Arbeitsgruppen der National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) das Alzheimer-Kontinuum klinisch in sechs numerische Stadien (Jack et al., 2018) (siehe

Abbildung 2): Stadium 1 (Kognitiv unbeeinträchtigte Personen (CU; engl.: cognitive unimpaired)) und Stadium 2 (Subjektive kognitive Beeinträchtigungen (SCD; engl.: subjective cognitive decline)) bilden die präklinischen Stadien. Das Stadium 3 (Milde kognitive Beeinträchtigung (MCI; engl.: mild cognitive impairment)) bildet das prodromale Stadium. Abhängig von der Schwere der Alltagseinschränkungen werden die Demenzstadien von Stadium 4 (milde Demenz), Stadium 5 (moderate Demenz) und Stadium 6 (schwere Demenz) gebildet. Die klinische numerische Einteilung darf ausschließlich für Personen im Alzheimer-Kontinuum angewandt werden (Jack et al., 2018). Die NIA-AA spricht vom Alzheimer-Kontinuum beim Biomarkernachweis einer Amyloid-Pathologie in Kombination mit oder ohne Tau-Pathologie (Jack et al., 2018). Wenn sowohl der Nachweis einer Amyloid-Pathologie als auch der Nachweis einer Tau-Pathologie vorliegt, sprechen sie von Alzheimererkrankung (Jack et al., 2018). 2024 wurde die Einteilung um ein Stadium 0 erweitert. Im Stadium 0 befinden sich kognitiv unbeeinträchtigte Personen ohne Biomarkernachweis einer Amyloidpathologie, welche eine genetische Alzheimererkrankung (familiäre Alzheimerformen und Downsyndrom Alzheimer) haben (Jack Jr. et al., 2024). Zudem berichtet die NIA-AA 2024, dass diese Einteilung auch für den klinischen Alltag angewendet werden kann, wobei sie aufgrund von bisher fehlenden zugelassenen Therapiemöglichkeiten im klinischen Alltag in den präklinischen Stadien keine Biomarkerdiagnostik empfehlen (Jack Jr. et al., 2024).

Neben dieser klinisch numerischen Einteilung unternimmt die NIA-AA eine zweite Einteilung der kognitiven Krankheitsstadien (siehe Abbildung 2). Diese wird syndromale Einteilung genannt. Sie erfolgt unabhängig vom Biomarkerprofil und kann deshalb auch für Personen außerhalb des Alzheimer-Kontinuums angewandt werden. Es finden sich drei Stadien: CU vs. MCI vs. Demenz. Das Demenzstadium kann ebenfalls nach der Schwere der Alltagseinschränkung in milde, moderate und schwere Demenz unterteilt werden. Bei der syndromalen Einteilung wird die Gruppe mit SCD nicht als gesondertes Stadium aufgeführt. Dies begründet die NIA-AA dadurch, dass SCD unspezifisch und im erhöhten Alter häufig sei. Da bei der syndromalen Einteilung keine abnormalen Biomarkerwerte erforderlich seien, könne man hier die subjektiven kognitiven

Beeinträchtigungen nicht durch einen pathologischen Prozess begründen (Jack et al., 2018).

Für den Gebrauch im klinischen Alltag empfiehlt die IWG die Diagnose der Alzheimererkrankung klinisch-biologisch zu stellen und formuliert als Voraussetzung einen klinischen Alzheimer-Phänotyp in Kombination mit auffälligen Amyloid- und Tau-Biomarkern im Liquor (CSF; engl.: cerebrospinal fluid) oder in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Ist der Alzheimer-Phänotyp noch nicht ausgeprägt, empfehlen sie im klinischen Alltag (nicht im wissenschaftlichen Setting) trotz auffälliger Biomarker keine Alzheimer-Diagnose zu stellen (Dubois et al., 2021).



**Abbildung 2: Krankheitsstadien des Alzheimer-Kontinuums**

Die Abbildung zeigt die Einteilung der klinischen Krankheitsstadien des Alzheimer-Kontinuums nach der National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) (Jack et al., 2018) und in der DELCODE-Kohorte (Jessen et al., 2018).

CU = Kognitiv unbeeinträchtigte Personen (engl.: cognitive unimpaired); DELCODE = DZNE - Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz; DZNE = Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen; SCD = Subjektive kognitive Beeinträchtigungen (engl.: subjective cognitive decline); MCI = Milde kognitive Beeinträchtigungen (engl.: mild cognitive impairment); AD = Alzheimer Demenz.

#### *1.1.5.1 Kognitiv unbeeinträchtigte Personen (CU; engl.: cognitive unimpaired)*

Kognitiv unbeeinträchtigte Personen mit einem Biomarkernachweis der Alzheimer-Pathologie werden als asymptomatische Risikogruppe bezeichnet. Hier ist es bisher schwer, eine Prognose zu treffen. Die IWG empfiehlt deshalb asymptomatischen Risikopatienten im klinischen Setting (nicht im wissenschaftlichen Setting) keine Diagnose zu stellen (Dubois et al., 2021). Die NIA-AA hat 2024 vorgeschlagen, wenn bei CU ein Biomarkernachweis der Alzheimer-Pathologie vorliegt, auch im klinischen Setting die Diagnose Alzheimererkrankung Stadium 1 zu stellen (Jack Jr. et al., 2024). Sie begründen dies damit, dass die Alzheimer-Pathologie und somit die Erkrankung nachgewiesen ist, aber sich die Alzheimererkrankung noch nicht symptomatisch manifestiert hat (Jack Jr. et al., 2024).

#### *1.1.5.2 Subjektive kognitive Beeinträchtigungen (SCD; engl.: subjective cognitive decline)*

Von Jessen et al wurde 2014 der Begriff SCD für subjektive kognitive Beeinträchtigungen im präklinischen Stadium der Alzheimererkrankung vorgeschlagen. Diese Beeinträchtigungen sind objektiv durch neuropsychologische Tests nicht feststellbar und unabhängig von einem akuten Ereignis (Jessen et al., 2014). SCD liegt also vor, sobald folgende zwei Kriterien erfüllt sind: (1) subjektiv wird von einem Individuum über eine anhaltende Beeinträchtigung der Kognition geklagt, während (2) in standardisierten neuropsychologischen Tests zur Diagnostik von MCI objektiv keine Beeinträchtigungen feststellbar sind (Jessen et al., 2014, Jessen et al., 2020).

SCD ist mit einem erhöhten Risiko für weiteren kognitiven Abbau assoziiert (Jessen et al., 2020, Pike et al., 2022). Die ersten kognitiven Beschwerden können bereits 16 Jahre vor der Diagnose der Alzheimer Demenz auftreten (Verlinden et al., 2016).

SCD ist nicht spezifisch für Alzheimer und tritt auch bei anderen Erkrankungen oder im normalen Alterungsprozess auf (Comijs et al., 2002, Balash et al., 2013). In einer Metaanalyse konvertierten jährlich 6,6% von SCD zu MCI (milde kognitive Beeinträchtigung) und 2,3% von SCD zum Demenzstadium (Mitchell et

al., 2014). In einer anderen Metaanalyse entwickelten 7% mit SCD im Verlauf von vier Jahren eine Demenz, wovon etwa zwei Drittel von Alzheimer Demenz und ein Drittel von anderen Demenzformen betroffen waren (Slot et al., 2019).

Für den Rahmen der Wissenschaft wurde 2018 das Stadium SCD von der NIA-AA in die klinische numerische Einteilung aufgenommen und empfahl diese Einteilung bei Vorliegen weiterer Daten für die Anwendung im klinischen Alltag anzupassen (Jack et al., 2018).

Da die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen wenig spezifisch sind, empfiehlt die IWG bei SCD selbst mit Biomarkernachweis der Alzheimer-Pathologie im klinischen Setting (nicht im wissenschaftlichen Setting) keine Alzheimererkrankung zu diagnostizieren (Dubois et al., 2021). Im klinischen Alltag ist das Stadium SCD bisher nicht etabliert. Auch wenn 2024 von der NIA-AA vorgeschlagen wurde, im klinischen Setting die Diagnose Alzheimererkrankung Stadium 2 zu stellen, wenn bei SCD ein Biomarkernachweis der Alzheimer-Pathologie vorliegt (Jack Jr. et al., 2024).

Weitere longitudinale Kohortenstudien und die Erforschung blutbasierter Biomarker, helfen SCD als eigenes klinisches Stadium zu etablieren (Janssen et al., 2022). Blutbasierte Biomarker können deutlich besser gemonitored werden, insbesondere wenn in Zukunft Therapien für die präklinischen Stadien zugelassen werden und ein objektives Monitoring mittels Biomarkern notwendig wird (Hampel et al., 2023).

#### *1.1.5.3 Milde kognitive Beeinträchtigung (MCI; engl.: mild cognitive impairment)*

Das prodromale Stadium wird durch milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) geprägt und bildet die frühe symptomatische, aber prädementielle Phase der Alzheimererkrankung. Die kognitiven Beeinträchtigungen sind objektiv erfassbar und schränken die Betroffenen im Alltag kaum ein (Albert et al., 2011).

Eine Metaanalyse zeigt, dass MCI das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, zwar erhöht, Personen mit MCI allerdings auch kognitiv stabil bleiben können oder sogar zurück zu kognitiv unbeeinträchtigt wechseln (Petersen et al., 2018).

Auch MCI ist nicht spezifisch für Alzheimer und tritt auch bei anderen dementiellen Erkrankungen auf. Bei Vorliegen von frühen typischen Symptomen (Gedächtnisstörung vom hippocampalen Typ) oder frühen Symptomen der atypischen Formen (logopenische Aphasie, posteriore kortikale Atrophie) und einem eindeutigen Biomarkernachweis der Amyloid- und Tau-Pathologie kann die Diagnose Alzheimererkrankung bei MCI gestellt werden (Dubois et al., 2021, S3-Leitlinie-Demenzen, 2023).

#### *1.1.5.4 Alzheimer Demenz (AD)*

Die Alzheimer Demenz (AD) ist das letzte Stadium der Alzheimererkrankung. Die kognitiven Symptome schränken die Betroffenen maßgeblich in ihren sozialen Fähigkeiten und instrumentellen Aktivitäten des Alltags ein und führen bis zum vollständigen Verlust der Selbstständigkeit (McKhann et al., 2011, Dubois et al., 2021).

#### **1.1.6 Diagnostik**

Laut Leitlinie umfasst die Alzheimerdemenzdiagnostik zur Syndromeinordnung eine Anamnese, eine körperliche und neurologische Untersuchung und eine neuropsychologische Testung. Zur weiteren Abklärung und dem Ausschluss potenziell reversibler Ursachen wird eine Blutentnahme und eine strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Schädel-Aufnahme durchgeführt. Zur ätiologischen Diagnostik erfolgt eine Liquor- oder eine PET-Untersuchung für Biomarker der Alzheimererkrankung (S3-Leitlinie-Demenzen, 2023). Über die Biomarker der Alzheimererkrankung wird in einem gesonderten Kapitel berichtet.

Für die neuropsychologische Testung sind zahlreiche Testverfahren im Rahmen der Demenzdiagnostik etabliert. Es ist bisher kein Standardverfahren festgelegt (Schild et al., 2023). Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Testverfahren werden nachfolgend näher beschrieben.

Der Mini Mental State Examination (MMSE)-Test dient als orientierender Kurztest zur Einschätzung, ob eine kognitive Störung vorliegt und zur Bewertung des Schweregrads der kognitiven Beeinträchtigung. Der MMSE umfasst elf Fragen zu Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache und Verständnis, die in circa zehn Minuten bearbeitet werden. Die maximale

Punktzahl beträgt 30 Punkte, welche von kognitiv gesunden Probanden normalerweise erreicht werden sollte (Folstein et al., 1975). Bei der Erkennung von MCI empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine ausführlichere neuropsychologische Testung (S3-Leitlinie-Demenzen, 2023).

Das Clinical dementia rating - Sum of boxes (CDR-SOB) ist ein psychometrisches Verfahren. Der CDR-Score gilt als Goldstandard zur Schweregradeinschätzung der kognitiven Beeinträchtigung. Er wird aus sechs Bereichen zusammengesetzt, in welchen jeweils zwischen 0 und 3 Punkten erreicht werden können: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, soziale Aktivitäten, Haus- und Freizeitaktivitäten, sowie Körperpflege. Der CDR kann auf zwei Arten ausgewertet werden. Beim CDR-GS (Clinical dementia rating - global score) sind Werte zwischen 0 und 3 möglich, der Bereich Gedächtnis bekommt eine höhere Gewichtung als die anderen Bereiche. Beim CDR-SOB wird die Punktzahl aus allen Bereichen addiert. Somit sind Werte zwischen 0 und 18 möglich. Bei beiden Auswertungen gilt: Umso höher der Wert, desto schwerer die kognitive Beeinträchtigung. Der CDR-SOB ermöglicht eine genauere Differenzierung als der CDR-GS, insbesondere in frühen Stadien der Demenz (Hughes et al., 1982, Berg et al., 1988, O'Bryant et al., 2010).

Die Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5 (PACC5) ist eine neuropsychologische Testbatterie bestehend aus fünf Testverfahren. 1) MMSE (Folstein et al., 1975); 2) Logical Memory Delayed Story Recall der Wechsler Memory Scale revised (Wechsler, 1987); 3) Digit-Symbol Substitution Test der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Wechsler, 1981); 4) Gedächtnistest des Free and Cued Selective Reminding Test (Grober et al., 2009); 5) ein semantischer Test zur kategorischen Wortflüssigkeit. Niedrigere PACC5-Werte gehen mit einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung einher. Der PACC5 hat eine hohe Sensitivität insbesondere in frühen Stadien der Demenz (Papp et al., 2017).

Die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)-Testbatterie ist eine demenzspezifische Testbatterie, die die kognitiven Bereiche Gedächtnis, Sprache, Praxis und Orientierung erfasst (Morris et al., 1989). Die

Testbatterie wurde um den Trail Making Test A und B, sowie um einen Test zur phonematischen Flüssigkeit (S-Wörter) zur CERAD-NAB+ (CERAD-Neuropsychological Assessment Battery plus) erweitert (Schmid et al., 2014). Die CERAD-NAB+ hat sich im deutschsprachigen Raum als Standardverfahren in der neuropsychologischen Demenzdiagnostik durchgesetzt (Schild et al., 2023).

### **1.1.7 Therapiemöglichkeiten**

Die antidementive Therapie setzt sich aus mehreren Bausteinen aus psychosozialen und pharmakologischen Ansätzen zusammen. Zu den psychosozialen Ansätzen zählen unter anderem Physiotherapie und unterschiedliche kognitive Verfahren. Pharmakologisch finden sich symptomatische und den Krankheitsverlauf-modifizierende Therapien.

Bisher waren in Deutschland ausschließlich symptomatische Therapien zugelassen. Für die Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer Demenz finden sich Acetylcholinesterasehemmer wie Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Für die Therapie der mittelschweren und schweren Alzheimer Demenz wird Memantin, ein N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonist, eingesetzt (S3-Leitlinie-Demenzen, 2023). Die symptomatischen Therapien behandeln kognitive Symptome der Alzheimererkrankung, aber greifen nicht die pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung ein. Deshalb können sie den Krankheitsprogress nicht verlangsamen oder aufhalten (Gaugler J, 2024).

Seit April 2025 ist Lecanemab als erste Krankheitsverlauf-modifizierende Therapie in der Europäischen Union zugelassen (European Medicines Agency, 2025b). Als zweite Krankheitsverlauf-modifizierende Therapie wurde Donanemab im Juli 2025 durch die European Medicines Agency (EMA) zur Zulassung in der Europäischen Union vorgeschlagen (European Medicines Agency, 2025a). Diese Therapeutika sind monoklonale Antikörper gegen Amyloid-Plaques und bewirken wahrscheinlich u.a. durch eine Aktivierung von Mikroglia einen Abbau der Plaques. Eine Verlangsamung des Krankheitsprogresses, sowie die Reduktion der Plaques im Amyloid-PET konnten nachgewiesen werden (Cummings et al., 2024).

## 1.2 Biomarker der Alzheimererkrankung

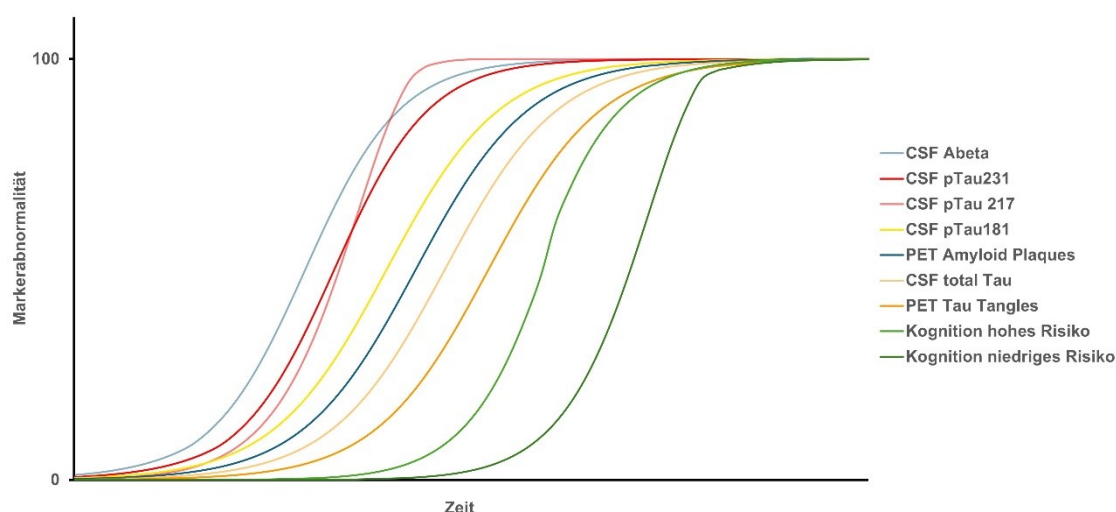
Biomarker sind Merkmale, die objektiv gemessen werden können und als Indikator für physiologische oder pathologische Prozesse dienen (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Biomarker können auch als Indikator für eine Reaktion auf therapeutische Interventionen eingesetzt werden. Sie werden in unterschiedliche Kategorien eingeteilt und finden unter anderem Verwendung in der Diagnostik, im Staging, in der Prognostik und im Monitoring von Krankheiten (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

Bei der Alzheimererkrankung werden im klinischen Alltag bisher bildgebende Verfahren, sowie liquorbasierte Biomarker eingesetzt. Die IWG empfiehlt die Liquordiagnostik gegenüber bildgebenden Verfahren zu priorisieren, da sie kostengünstiger ist und mit einer Liquorpunktion mehrere Biomarker bestimmt werden können (Dubois et al., 2021). Dennoch ist eine Liquorpunktion ein invasives Verfahren und nicht in jeder Einrichtung zugänglich. Blutbasierte Biomarker dagegen sind deutlich weniger invasiv und leichter verfügbar (Teunissen et al., 2022, Hampel et al., 2023). Da die Konzentration der Biomarker für Alzheimer im Blut beträchtlich niedriger ist als im Liquor, konnten blutbasierte Biomarker anfangs nicht zuverlässig für diagnostische Zwecke eingesetzt werden. Seit in den letzten Jahren sensitivere Messmethoden zur Verfügung stehen, gewinnen blutbasierte Biomarker aufgrund der oben genannten Vorteile zunehmend an Bedeutung (Hampel et al., 2023). Von der IWG werden blutbasierte Biomarker aufgrund fehlender Standardisierung und nicht ausreichender Validierung bisher nicht in der Diagnostik im klinischen Alltag empfohlen (Dubois et al., 2021). Dabei können blutbasierte Biomarker die Diagnostik der Alzheimererkrankung erheblich verbessern, insbesondere wenn keine Liquor- oder PET-Diagnostik zur Verfügung steht. Aber auch wenn Liquor- oder PET-Diagnostik zugänglich ist, können blutbasierte Biomarker den Diagnoseprozess beschleunigen und vergünstigen (Hansson et al., 2023).

Die Biomarker der Alzheimererkrankung werden gruppiert als „AT(N)“: A = Biomarker der Amyloid-Pathologie, T = Biomarker der Tau-Pathologie, N = Biomarker für Neurodegeneration (Jack et al., 2016). Zukünftig werden sie als „ATX(N)“ klassifiziert, wobei das X für neue potenzielle Biomarker zusätzlicher

pathophysiologischer Mechanismen steht (Hempel et al., 2021). 2024 wurden von der NIA-AA drei weitere pathophysiologische Mechanismen mitaufgenommen, nun genannt „ATNIVS“: I = Biomarker für entzündliche oder immunologische Prozesse, V = Biomarker für vaskuläre Hirnschädigungen, S = Biomarker für Alpha-Synukleinopathien. (Jack Jr. et al., 2024).

Im Verlauf steigen zunächst die Biomarker der Amyloid-Pathologie an, bevor Biomarker der Tau-Pathologie nachweisbar sind, bis schließlich auch Biomarker für Neurodegeneration ansteigen (siehe Abbildung 3) (Jack et al., 2010, Jack et al., 2013).



**Abbildung 3: Schematischer Biomarkerverlauf über die Zeit**

*Die Abbildung zeigt einen schematischen Verlauf unterschiedlicher Biomarker der Alzheimerpathologie im Verlauf. Sie erhebt keinen Anspruch auf korrekte Achsenabschnitte oder maßstabsgetreue Skalierungen.*

*Es steigen in Liquor und PET jeweils zuerst die Marker der Amyloid-Pathologie und anschließend die der Tau-Pathologie. Erst später zeigen sich die Symptome der kognitiven Einschränkung in neuropsychologischen Testverfahren.*

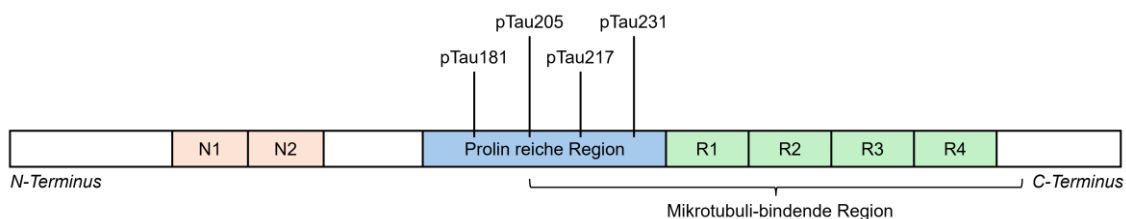
*Nach (Jack et al., 2013, Ashton et al., 2022a)*

### **1.2.1 Biomarker der Amyloid-Pathologie (A)**

Zu den fluiden Biomarkern der Amyloid-Pathologie zählen A $\beta$ -Monomere mit niedrigem A $\beta$ 42 oder erniedrigter A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio. Zu den bildgebenden

Verfahren zählen A $\beta$ -Plaques mit erhöhter Tracer-Retention im Amyloid-PET (Jack et al., 2016).

Im Liquor wurde gezeigt, dass die Alzheimererkrankung mit erniedrigten A $\beta$ 42-Werten einhergeht (Motter et al., 1995, Olsson et al., 2016), allerdings finden sich teilweise Überschneidungen der CSF-A $\beta$ 42-Werte bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Bjerke and Engelborghs, 2018). CSF-A $\beta$ 42-Werte korrelieren invers mit der Menge an kortikalen A $\beta$ -Plaques post-mortal (Strozyk et al., 2003). Die Menge an A $\beta$ -Plaques im Amyloid-PET korreliert ebenfalls invers mit CSF-A $\beta$ 42 (Strozyk et al., 2003, Leuzy et al., 2016). Bei der CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio zeigt sich die Korrelation noch stärker (Struyfs et al., 2015, Niemantsverdriet et al., 2017). Auch im Plasma konnte die Korrelation der A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio mit der Menge an A $\beta$ -Plaques im Amyloid-PET gezeigt werden (Schindler et al., 2019). Interessanterweise sinken die A $\beta$ 42-Werte im Liquor bereits bevor A $\beta$ -Plaques im Amyloid-PET nachweisbar sind (Palmqvist et al., 2016).



**Abbildung 4: Phosphorylierungsstellen des Tau-Proteins**

*In die schematische Darstellung des Tau-Proteins sind vier mögliche Phosphorylierungsstellen eingezeichnet. Zur besseren Darstellbarkeit sind lediglich die Epitope abgebildet, die in dieser Arbeit betrachtet werden. Viele weitere Phosphorylierungsstellen sind möglich (Wesseling et al., 2020).*

*Nach (Wegmann et al., 2021)*

### 1.2.2 Biomarker der Tau-Pathologie (T)

Fluide Biomarker der Tau-Pathologie sind erhöhte Werte im Liquor von unterschiedlichen Epitopen des phosphorylierten Tau-Proteins (pTau) (siehe Abbildung 4). In bildgebenden Verfahren werden die Neurofibrillären Tangles mit erhöhter Tracer-Retention im Tau-PET nachgewiesen (Jack et al., 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte pTau-Werte (hier CSF-pTau231) im Liquor mit der Menge an Neurofibrillären Tangles in Autopsien korrelieren (Buerger et al., 2006). Eine Metaanalyse bestätigte, dass die Alzheimererkrankung mit erhöhten CSF-pTau181 einhergeht (Olsson et al., 2016). Es festigt sich die Meinung, dass die unterschiedlichen CSF-pTau-Isoformen einen gestaffelten Anstieg mit folgendem Verlauf zeigen: Zuerst steigt CSF-pTau231, dann CSF-pTau217, schließlich CSF-pTau181 und schlussendlich CSF-pTau205 (Hampel et al., 2023, Barthélemy et al., 2020, Ashton et al., 2022a). CSF-pTau231-, CSF-pTau217- und CSF-pTau181-Werte steigen während der Bildung von Amyloid-Plaques und sind erhöht, noch bevor Neurofibrilläre Tangles im Tau-PET nachweisbar sind (Ashton et al., 2022a, Barthélemy et al., 2020). Ähnliche Verläufe zeigen sich bei den Plasma-pTau-Isoformen (Suárez-Calvet et al., 2020, Ashton et al., 2021, Tissot et al., 2022). CSF-pTau181 prognostiziert den Progress von SCD zu MCI oder AD (Rostamzadeh et al., 2022).

Plasma-pTau181 und CSF-pTau181 zeigen eine signifikante positive Korrelation (Karikari et al., 2020, Janelidze et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Moscoso et al., 2021). Unterteilt nach Amyloid-Status war die Korrelation allerdings nur bei Amyloid-Positiven signifikant, was von Janelidze et al. darauf zurückgeführt wurde, dass Plasma-pTau181 das Auftreten der Tau-Pathologie bei Amyloid-Positiven widerspiegelt (Janelidze et al., 2020). Moscoso et al. konnten zeigen, dass Plasma-pTau181 und CSF-pTau181 im longitudinalen Verlauf ähnliche Veränderungen zeigen, wovon sie ableiten, dass beide ähnliche pathologische Prozesse widerspiegeln (Moscoso et al., 2021).

In einer Meta-Analyse konnte sowohl CSF-pTau181 als auch Plasma-pTau181 zwischen Amyloid-Positiven und Amyloid-Negativen unterscheiden (Antonioni et al., 2025).

#### *1.2.2.1 Plasma-pTau181*

Die Plasma-pTau181-Konzentration steigt entlang des Alzheimerkontinuums und erreicht im Demenzstadium der Alzheimererkrankung die höchsten Werte (Simrén et al., 2021, Janelidze et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Karikari et al.,

2021, Moscoso et al., 2021). Plasma-pTau181 ist spezifisch für die Alzheimererkrankung und kann die Alzheimererkrankung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen unterscheiden (Karikari et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Leuzy et al., 2022). Plasma-pTau181 prognostiziert den kognitiven Abbau (Thijssen et al., 2020, Janelidze et al., 2020, Simrén et al., 2021, Hong et al., 2025), sowie den Progress von MCI zu Demenz (Janelidze et al., 2020, Simrén et al., 2021). CSF-pTau181 und Plasma-pTau181 sind ähnlich bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit (Karikari et al., 2021, Cano et al., 2024). In einer Studie prognostiziert der Plasma-pTau181-Wert mehr als acht Jahre vor dem Tod das post-mortale Vorliegen der Alzheimer-Pathologie (Lantero Rodriguez et al., 2020).

Es ist bekannt, dass Plasma-pTau181 auch mit dem Alter ansteigt (Suárez-Calvet et al., 2020, Brickman et al., 2021, Mielke et al., 2022, Sarto et al., 2024). Der Anstieg beginnt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr (Mielke et al., 2022). Die Plasma-pTau181-Konzentration steigt aber vor allem bei Amyloid-Positiven mit dem Alter an (Suárez-Calvet et al., 2020, Mielke et al., 2022, Sarto et al., 2024).

Ein Vergleich zwischen den pTau-Isoformen Plasma-pTau181, Plasma-pTau217 und Plasma-pTau231 und der Vergleich der Messverfahren des SIMOA (Single Molecule Array) und des Meso Scale Discovery (MSD) zeigte gute Korrelationen zwischen den Isoformen und den einzelnen Messverfahren (Bayoumy et al., 2021, Mielke et al., 2021).

### **1.2.3 Biomarker für Neurodegeneration (N)**

Zu den Biomarkern für Neurodegeneration zählen eine erhöhte Tracer-Retention im [18F]-Fluorodeoxyglucose-PET und Atrophie im medialen temporalen Allokortex und basolateralen temporalen Isokortex im strukturellen MRT, sowie erhöhtes CSF-total-Tau (Jack et al., 2016) und erhöhtes CSF-NfL (Neurofilament Light Chain) (Jack Jr. et al., 2024).

Wichtig anzumerken ist, dass die Neurodegenerationsmarker nicht spezifisch für Alzheimer sind, aber Aussagen über den Schweregrad der Alzheimererkrankung treffen können (Jack et al., 2016). Zudem haben sie einen wichtigen

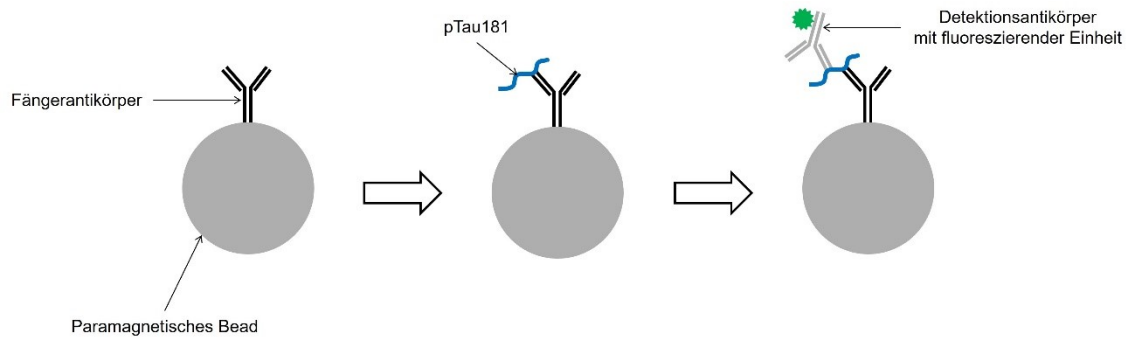
prognostischen Wert, so gehen beispielsweise höhere Baselinewerte von Plasma-total-Tau mit einem stärkeren kognitiven Abbau einher (Mielke et al., 2017).

### **1.3 DELCODE (DZNE - Longitudinale Studie zu kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz)**

In dieser Arbeit werden Probanden aus der DELCODE-Kohorte untersucht. DELCODE ist eine vom Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) geleitete, multizentrische, longitudinale Beobachtungsstudie mit einem Fokus auf den präklinischen Stadien der Alzheimererkrankung (Jessen et al., 2018). Hauptziele sind ein besseres Verständnis der Vorstufen der Alzheimer Demenz, die Entwicklung von Prognosemodellen für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und die Erforschung von Biomarkern, protektiven Faktoren und Risikofaktoren des kognitiven Abbaus (Jessen et al., 2018).

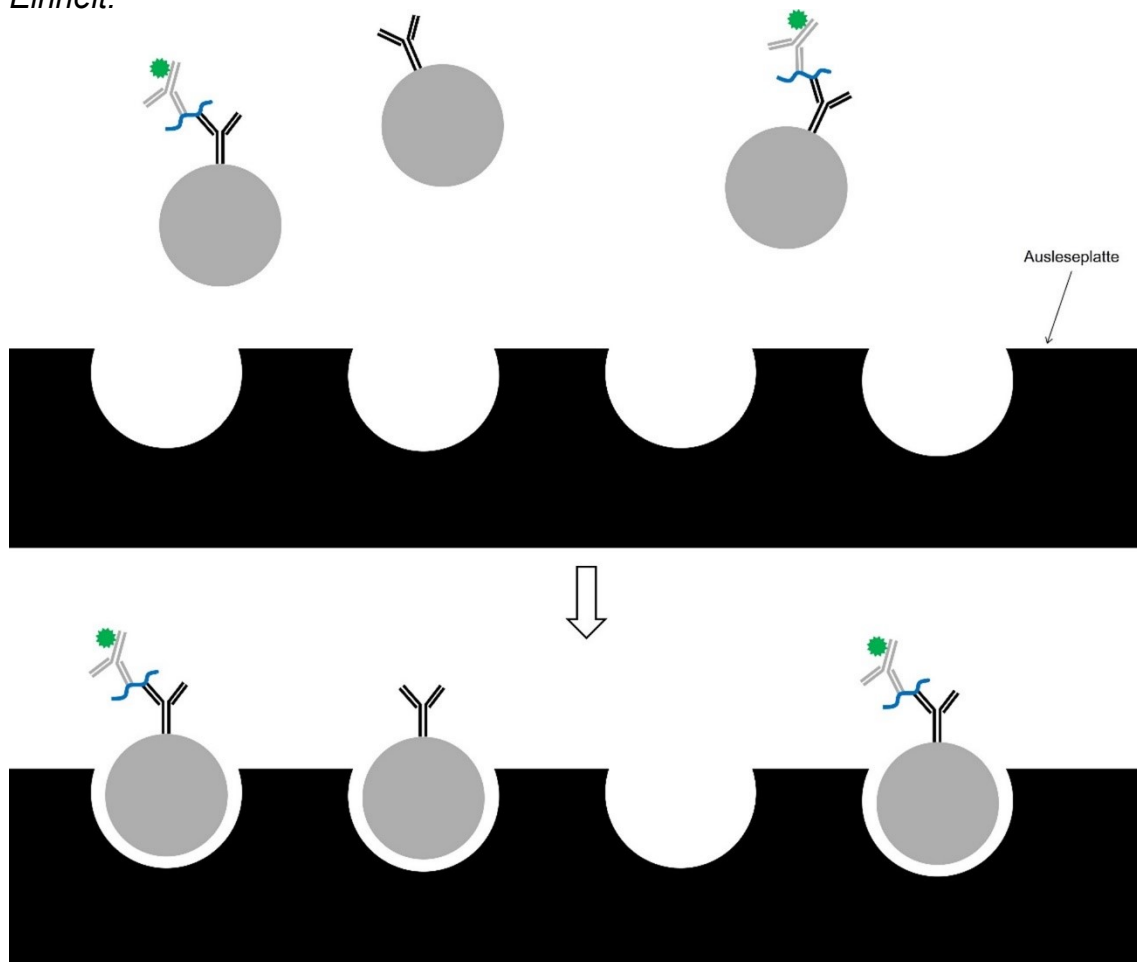
### **1.4 SIMOA-Technologie Quanterix®**

Die SIMOA-Technologie wurde von Quanterix® für neue ultrasensitive Immunoassays entwickelt. Hierfür werden Fängerantikörper an paramagnetische Mikrobeads gebunden und bilden mit dem Zielprotein sowie mit fluoreszierenden Detektionsantikörpern einen Immunkomplex (siehe Abbildung 5). Die Mikrobeads werden auf der Ausleseplatte in Vertiefungen vereinzelt, da in jeder Vertiefung nur Raum für ein Mikrobead ist (siehe Abbildung 6). Auf der Ausleseplatte wird die Anzahl der Mikrobeads bestimmt und die Intensität des fluoreszierenden Signals für jedes einzelne Mikrobead gemessen. Daraus wird die Konzentration berechnet. Durch die Vereinzelung der Mikrobeads können einzelne Enzymmoleküle gemessen und die Sensitivität gegenüber herkömmlichen Immunoassays deutlich verbessert werden (Wilson et al., 2016).



**Abbildung 5: Immunkomplexbildung der SIMOA-Technologie**

*Fängerantikörper sind an paramagnetische Mikrobeads gebunden → Der Fängerantikörper bindet das Zielprotein → Es bildet sich ein Immunkomplex aus Fängerantikörper, Zielprotein und Detektionsantikörper mit fluoreszierender Einheit.*



**Abbildung 6: Vereinzelung der Mikrobeads auf der Ausleseplatte**

*Die Suspension mit den Mikrobeads wird auf die Ausleseplatte gegeben → Durch die Schwerkraft fallen die Mikrobeads in die Vertiefungen der Ausleseplatte. Da in jede Vertiefung nur ein Mikrobead passt, werden die Mikrobeads vereinzel.*



**Abbildung 7: SIMOA-HD-X-Analyzer®**

*Foto des SIMOA-HD-X-Analyzer®:*

*1a) Eingabeschacht für Proben 1b) Eingabeschächte für Reagenzien (\* mit Kühlfunktion) 1c) Eingabeschächte für Einwegverbrauchsmaterialien.*

*2) Ein- und Ausgabeschächte für Systemflüssigkeiten und Abfälle.*

*3) Monitor der Bedienungseinheit.*

*4) Reaktionsmodul und 5) Detektionsmodul nicht sichtbar.*

#### **1.4.1 Aufbau SIMOA-HD-X-Analyzer®**

Der SIMOA-HD-X-Analyzer® (siehe Abbildung 7) ist eine Weiterentwicklung des SIMOA-HD-1-Analyzer®s (Quanterix® Corporation, 2020). Das Gerät beinhaltet folgende Untereinheiten: (1) Eingabeschächte (teilweise mit Kühlfunktion) für Proben, Reagenzien und Einweg-Verbrauchsmaterialien (Pipettenspitzen, Reaktionsküvetten und Ausleseplatten); (2) Ein- und Ausgabeschächte für

Systemflüssigkeiten und Abfälle; (3) eine Bedienungseinheit, bestehend aus integriertem Monitor und Computer; (4) ein Reaktionsmodul, bestehend aus rotierenden, beheizten Ringen für die Inkubation und Waschschrirte und zwei Pipettenarmen (Pipette 1 mit fester Metallspitze für die Zugabe von Reagenzien; Pipette 2 mit Einwegspitzen zur Vermeidung von Kreuzkontamination für Schritre mit Probenkontakt); (5) ein Detektionsmodul (engl.: Load-Seal-Image module; Abk.: LSI-Modul) mit Beleuchtungseinheit und CCD-Kamera (ladungsgkoppertes Bauteil; engl.: charge-coupled device). Die Ausleseplatte besteht aus 24 Reaktionskammern mit jeweils 216.000 Vertiefungen mit einem Volumen von je 40 Femtolitern (fl) (Quanterix<sup>®</sup> Corporation, 2020, Wilson et al., 2016).

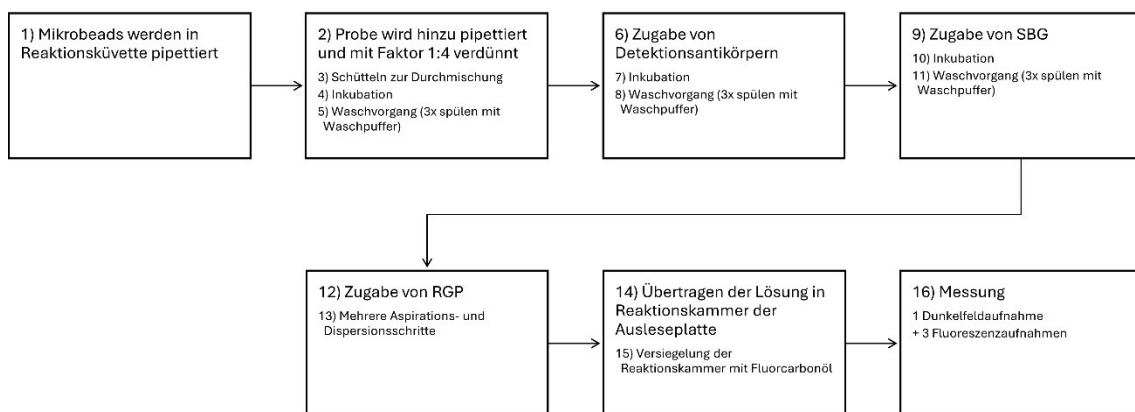
#### **1.4.2 Reaktionsschritte SIMOA-HD-X-Analyzer<sup>®</sup>**

Den Prozess von der Verdünnung der Proben bis zur Konzentrationsbestimmung führt der SIMOA-HD-X-Analyzer<sup>®</sup> vollautomatisiert durch. Die einzelnen Reaktionsschritte sind in Abbildung 8 dargestellt.

Zunächst werden die Mikrobeads, welche pTau181-Fängerantikörper gebunden haben, in die Reaktionsküvette pipettiert. Anschließend wird die Probe von der Probenplatte in die Reaktionsküvette übertragen und im Verhältnis 1:4 verdünnt. Für eine gute Durchmischung wird die Küvette geschüttelt. Nach einer Inkubation folgt der erste Waschvorgang. In einem Waschvorgang werden die Mikrobeads dreimal mit Waschpuffer gespült. Während die Flüssigkeiten entzogen werden, werden die Mikrobeads durch einen Magneten angezogen und formen ein Pellet. Bei Flüssigkeitszugabe wird der Magnet ausgeschaltet und die Mikrobeads suspendieren durch die Zugabe der Flüssigkeit. Nun werden die biotinylierten Detektionsantikörper hinzugegeben. Nach der Inkubation und dem zweiten Waschvorgang wird Streptavidin- $\beta$ -Galaktosidase (SBG) hinzugegeben und inkubiert. Es folgt der dritte Waschvorgang. Danach wird Resorufin- $\beta$ -D-Galaktopyrasonid (RGP) als Enzymsubstrat in die Küvette pipettiert. Es folgen mehrere Aspirations-/Dispersionsschritte, um die Mikrobeads in der RGP-Lösung zu suspendieren. Die Suspension wird auf eine der Reaktionskammern auf der Ausleseplatte übertragen: Dazu muss über eine Belüftungsöffnung ein

Unterdruck aufgebaut werden, um die Suspension von der Eingabeöffnung über die Reaktionskammer zu saugen, denn die Ausleseplatte besteht aus hydrophobem Cycloolefin-Polymer. Die Mikrobeads enthalten 14% Eisen, deshalb fallen sie durch die Schwerkraft in die Vertiefungen der Reaktionskammer. Die Reaktionskammer wird anschließend durch Unterdruck mit Fluorcarbonöl versiegelt (Wilson et al., 2016).

Zur Messung werden vier Bilder aufgenommen. Zuerst wird eine Dunkelfeldaufnahme mit 622/615nm Anregungs-/Emissionswellenlänge gemacht, um die Grenzen der Reaktionskammer und die Positionen der Vertiefungen zu erfassen. Es folgen drei Fluoreszenzaufnahmen, die das Resorufin-Fluoreszenzsignal erfassen. Die Fluoreszenzaufnahme 1 und Fluoreszenzaufnahme 2 erfolgen mit 574/615nm Anregungs-/Emissionswellenlänge in einem Abstand von 30 Sekunden. Nimmt das Signal auf der Fluoreszenzaufnahme 2 zu, wird das Signal als positiv gewertet. Die dritte Fluoreszenzaufnahme wird mit 490/530nm Anregungs-/Emissionswellenlänge gemacht, um Störfluoreszenzsignale herauszufiltern (Wilson et al., 2016).



**Abbildung 8: Reaktionsschritte des SIMOA-HD-X-Analyzers®**

*Dargestellt sind die einzelnen Reaktionsschritte eines SIMOA-Assays.*

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Alzheimer Demenz ist ein relevantes Krankheitsbild in unserer Gesellschaft. Die bisher etablierten Biomarkern in CSF und PET sind teuer und schlecht zugänglich (Teunissen et al., 2022, Hampel et al., 2023). Mit präzisen

Analyseverfahren, wie dem SIMOA-HD-X-Analyzer®, ist es möglich, Biomarker für AD-typische Pathologien wie pTau181 auch bei geringen Konzentrationen im Blutplasma zu bestimmen (Wilson et al., 2016, Tatebe et al., 2017). Aktuell stellt sich die Frage, ob Plasma-pTau181 zukünftig als Biomarker in der Diagnostik der präklinischen Alzheimererkrankung eingesetzt werden kann (Hansson et al., 2022, Leuzy et al., 2022, Hampel et al., 2023). Zudem stellt sich die Frage, ob Plasma-pTau181 im SCD-Stadium als prognostischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf geeignet ist.

Um das vorhandene Wissen weiter zu festigen, wird in dieser Arbeit die Plasma-pTau181-Konzentration von Probanden der DELCODE-Kohorte unter folgenden Fragestellungen genauer betrachtet:

**1. Charakterisierung der Studienpopulation:**

- Unterscheiden sich Probanden mit SCD hinsichtlich demografischer Merkmale und neuropsychologischer Testergebnisse von Probanden mit CU, MCI oder AD?

**2. Querschnittsanalyse von Plasma-pTau181 zum Zeitpunkt der Studienaufnahme mit Fokus auf SCD:**

- Unterscheiden sich die Plasma-pTau181-Werte bei Studieneinschluss zwischen dem Stadium SCD und den anderen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung (CU, MCI, AD)?
- Unterscheiden sich Amyloid-positive und Amyloid-negative Probanden innerhalb desselben Krankheitsstadiums, insbesondere im Stadium SCD, hinsichtlich ihrer Plasma-pTau181-Werte bei Studieneinschluss?
- Eignet sich Plasma-pTau181 als blutbasierter Biomarker zur Detektion von frühen Stadien der Alzheimer-Pathologie insbesondere im Stadium SCD?

**3. Longitudinale Entwicklung von Plasma-pTau181 und Prognose des kognitiven Outcomes mit Fokus auf SCD:**

- Zeigen sich longitudinale Unterschiede im Verlauf der Plasma-pTau181-Werte zwischen den verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung, insbesondere bei SCD?
- Sind Plasma-pTau181-Baselinewerte bei Probanden mit SCD geeignet, das spätere kognitive Outcome zu prognostizieren?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 DELCODE Studiendesign**

#### ***2.1.1 Allgemeines Studiendesign***

In der DELCODE-Kohorte werden fünf Gruppen unterschieden: Alzheimer Demenz (AD), milde kognitive Beeinträchtigung (MCI), subjektive kognitive Beeinträchtigung (SCD), gesunde Kontrollpersonen (CU), sowie Verwandte ersten Grades von Patienten mit AD als explorative Risikogruppe (Jessen et al., 2018).

Die Rekrutierung erfolgte über zehn Gedächtnisambulanzen, die an Universitätskliniken angebunden sind und mit lokalen DZNE-Standorten kooperieren. Kontrollprobanden und Angehörige von AD-Patienten wurden zudem über standardisierte Anzeigen in lokalen Zeitungen erreicht (Jessen et al., 2018).

Die Untersuchungen umfassten erweiterte klinische und neurologische Tests; MRT-, Amyloid-PET- und Fluordesoxyglukose-PET-Aufnahmen; sowie die Abnahme von Blut-, Urin- und Liquorproben. Folgeuntersuchungen fanden jährlich statt. Die Untersuchungsabläufe waren an allen Standorten einheitlich und alle Mitarbeitenden wurden in den jeweiligen Methoden geschult (Jessen et al., 2018).

Das Studienprotokoll wurde an allen Studienstandorten von den lokalen Prüfungsausschüssen und Ethikkommissionen genehmigt. Das schriftliche Einverständnis wurde von allen Probanden vor der Aufnahme in die Studie eingeholt (Jessen et al., 2018).

2018 beschrieben Jessen et al. eine vollständige Übersicht des Studiendesigns der DELCODE-Kohorte (Jessen et al., 2018). Im Verlauf folgt eine Auswahl der Informationen, die für diese Arbeit relevant sind.

### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Probanden erfüllten folgende Einschlusskriterien: Alter  $\geq 60$  Jahre, flüssige Deutschkenntnisse, Einwilligungsfähigkeit und die Anwesenheit eines Angehörigen (Jessen et al., 2018).

Ausschlusskriterien waren Lebensumstände, die die Teilnahme an der Studie erheblich einschränken oder folgende Krankheitsbilder: neurodegenerative Erkrankungen (mit Ausnahme von AD), vaskuläre Demenz, schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen (beispielsweise bipolare Störungen, Substanzmissbrauch, psychotische Störungen) bei Studienaufnahme oder in der Vergangenheit, aktuell bestehende schwere depressive Episode, Schlaganfall in der Vergangenheit mit bleibenden klinischen Symptomen, maligne Erkrankung, schwerkranker oder instabiler Gesundheitszustand oder klinisch auffälliger Vitamin-B12-Mangel. Die Einnahme von Antidementiva oder Prüfpräparaten zur Behandlung von AD oder kognitiver Beeinträchtigung einen Monat vor Studienaufnahme und im Studienverlauf, sowie die langfristige Einnahme von psychoaktiven Substanzen mit sedativer oder anticholinergischer Wirkung führte ebenfalls zum Studienausschluss (Jessen et al., 2018).

### **2.1.3 Untersuchungsmethoden**

#### **2.1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Die klinische Beurteilung erfolgte innerhalb eines Tages in fest vorgegebener Reihenfolge durch speziell für die DELCODE-Studie geschulte Ärzte. Die jährlichen Folgeuntersuchungen wurden analog durchgeführt. Das Gespräch beinhaltete eine strukturierte Anamnese zur medizinischen Vorgeschichte, eine strukturierte Familienanamnese und die Erfassung der aktuellen Medikation. Die klinische Beurteilung umfasste zudem eine standardisierte körperliche Untersuchung einschließlich sensorischer Tests und neuropsychologischer

Tests. Die Beurteilung von Depressionen und Substanzmittelgebrauch erfolgte standardisiert nach ICD-10 Kriterien (Jessen et al., 2018).

#### *2.1.3.2 Erfassung von SCD*

Zur Erfassung der SCD-Kriterien führten die Studienärzte ein halbstrukturiertes Interview mit den Probanden. Zudem beantworteten die Angehörigen der Probanden in einem separat durchgeführten Interview korrespondierende Fragen und hielten wahrgenommene Veränderungen der Kognition fest. Sowohl die teilnehmenden Probanden als auch ihre Angehörigen füllten den Everyday cognition questionnaire aus (Jessen et al., 2018).

#### *2.1.3.3 Neuropsychologische Untersuchung*

Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte durch geschulte Neuropsychologen. Die CERAD-NAB+ umfasst folgende Tests:

- Verbale Flüssigkeit (Tiere)
- Boston Naming Test (15 Items)
- Mini Mental State Examination (MMSE)
- Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen
- Figuren Abzeichnen, Abrufen
- Trail Making Test A und B
- Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)

Zudem wurden weitere neuropsychologische Tests wie Free and cued selective reminding test with immediate recall, Wechsler Memory scale - revised Logical Memory Story A, und die mündliche Form des Symbol-Digit-Modalities Test vorgenommen (Jessen et al., 2018).

#### *2.1.3.4 Probenentnahme, -aufbereitung und -lagerung*

Die Verfahren zur Entnahme und Aufbereitung von Biomaterialien wurden von Jessen et al. beschrieben (Jessen et al., 2018). In Kürze: Ethylendiamintetraacetat(EDTA)-Plasma-Proben wurden jährlich entnommen. Allen Patienten, die der Entnahme von Liquorproben zustimmten, wurde die Liquorentnahme in jedem zweiten Jahr angeboten. Geschulte Studienassistenten führten die Probenentnahme, -aufbereitung und -lagerung anhand von standardisierten Protokollen durch. Nach der Probenaufbereitung

und Aliquotierung wurden die CSF- und Plasmaproben unverzüglich bei -80°C eingefroren.

#### *2.1.3.5 ApoE-Genotypisierung*

Die ApoE-Genotypisierung erfolgte, wie von Jessen et al. 2018 genauer beschrieben, mit dem TaqMan® SNP Genotyping Assay (ThermoFisher Scientific) auf einem StepOnePlus Real-Time-Polymerase-chain-reaction-System (ThermoFisher Scientific) (Jessen et al., 2018).

#### *2.1.3.6 CSF-AD-Biomarker Messungen*

Die Biomarkerdaten von CSF-A $\beta$ 40, CSF-A $\beta$ 42, CSF-total-Tau und CSF-pTau181 wurden uns von der DELCODE-Datenbank zur Verfügung gestellt. Bestimmt wurden die Daten nach Herstellerangaben mit folgenden handelsüblichen Kits: V-PLEX A $\beta$  Peptide Panel 1 (6E10) Kit (K15200E), V-PLEX Human Total Tau Kit (K151LAE) (Mesoscale Diagnostics LLC, Rockville, USA), Innostest Phospho-Tau(181P) (81581; Fujirebio Germany GmbH, Hannover, Germany) (Jessen et al., 2018).

Cut-Off-Werte für abnormale Konzentrationen wurden von uns definiert als CSF-A $\beta$ 42/40 (<0.08), CSF-total-Tau (>510.9 pg/ml), CSF-pTau181 (>73.65 pg/ml). Diese Werte wurden für die DELCODE-Studienkohorte unabhängig von jeglicher Gruppenzuteilung mittels Gaussian mixture models ermittelt (Teipel et al., 2022).

## **2.2 Gruppeneinteilung**

### **2.2.1 Gruppeneinteilung nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung**

Für die Gruppeneinteilung nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung übernahmen wir die Definitionen der DELCODE-Studienkohorte für CU, SCD, MCI und AD (Jessen et al., 2018):

#### *2.2.1.1 Kognitiv unbeeinträchtigt (CU)*

Subjektiv sind keine gesundheitlichen oder besorgniserregenden kognitiven Einschränkungen vorhanden und die Testleistung bei der CERAD-Testbatterie ist besser als -1.5 Standardabweichungen (SD) der Normalleistung, angepasst an Alter, Geschlecht und Bildung.

### 2.2.1.2 Subjektive kognitive Beeinträchtigung (SCD)

Subjektiv sind als besorgniserregend berichtete Verschlechterungen der kognitiven Funktion vorhanden bei einer Testleistung besser als -1.5 SD der Normalleistung der CERAD-Testbatterie, angepasst an Alter, Geschlecht und Bildung.

### 2.2.1.3 Milde kognitive Beeinträchtigung (MCI)

Vorhanden sind anamnestisch milde kognitive Beeinträchtigungen, sowie eine Testleistung schlechter als -1.5 SD der Normalleistung beim CERAD-Untertest „Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen“, angepasst an Alter, Geschlecht und Bildung.

### 2.2.1.4 Alzheimer Demenz (AD)

Vorhanden ist klinisch eine milde Alzheimer Demenz und  $\geq 18$  Punkte im MMSE.

## 2.2.2 Gruppeneinteilung nach CSF-Amyloidstatus

Wenn Liquordaten vorhanden waren, wurden die oben genannten Gruppen weiter nach CSF-Amyloidstatus mittels Ratio CSF-A $\beta$ 42/40 in Amyloid-Positiv (A $\beta$ +) und Amyloid-Negativ (A $\beta$ -) unterteilt. Probanden mit einer erniedrigten Ratio CSF-A $\beta$ 42/40  $\leq 0.08$  sind definiert als Amyloid-Positiv, aufgrund der mittels Gaussian mixture models ermittelten Cut-Off-Werte (Teipel et al., 2022).

## 2.3 Materialien

Folgenden Geräte und Materialien wurden verwendet:

**Tabelle 1: verwendete Geräte**

Gerät	Name	Hersteller	Seriennummer
SIMOA HD-X-Analyzer	SIMOA HD-X-Analyzer	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	2710020188
Wasserfiltergerät MilliQ	Milli-Q Reference A+	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	Z00QSVCWW
Gefrierschrank, -80°C	HERAfreeze HFU 586 Basic	Heraeus, Hanau, Deutschland	51019576
Gefrierschrank, -80°C	MDF-DU702VHW-PE	PHC Corporation, Tokyo, Japan	MDF-DU702V HW-PE

Pipette 1000µl	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	Katalog-Nr. 3123000063
Pipette 20µl	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	Katalog-Nr. 3123000039
Pipette 200µl	Research plus	eppendorf, Hamburg, Deutschland	Katalog-Nr. 3123000055
Rack Scanner	FluidX Impression Whole Rack Scanner	Brooks Life Sciences, Chelmsford, Massachusetts, USA	20-2102-A
Zentrifuge	Centrifuge 5424 R	eppendorf, Hamburg, Deutschland	5404000210
Vortex-Schüttler	Vortex-Genie 2	Scientific Industries SI TM, Bohemia, USA	15547335
Shaker/ Schüttler	SIMOA microplate shaker	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 1030500
Mikrozentrifuge	Mini Star silverline	VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA	521-2846

**Tabelle 2: verwendete Software**

<b>Software</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>
Software Statistik und Abbildungen	Excel Version 2410	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Software Abbildungen	PowerPoint Version 2502	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Software Statistik und Abbildungen	GraphPad Prism 8.4.3	GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA
Software Statistik und Abbildungen	GraphPad Prism 10.1.2	GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA
Software Statistik	Stata, Version 17.0	StataCorp LLC, College Station, Texas, USA
Software SIMOA	Version 3.0.2003.4001	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA
Decodier-Software plate position	FluidX IntelliCode TM	Brooks Life Sciences, Chelmsford, USA

**Tabelle 3: verwendetes Verbrauchsmaterial**

<b>Verbrauchsmaterial</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Seriennummer</b>
Discs, Tips, Küvetten, 96 well plates SIMOA	Disc Kit for Simoa HD-1/X	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 103347
Filterspitzen Pipetten 0-200µl	Filter tip PP, premium surface, 0-200µl, 96 pcs/rack, transparent, molded rings, np premium	nerbe plus, Winsen/Luhe, Deutschland	ArtikelNr.: 06-662-5300
Filterspitzen Pipetten 100-1000µl	Filter tip PP, premium surface, 100-1.000µl, 96 pcs/rack, transparent, moulded rings, np pcr	nerbe plus, Winsen/Luhe, Deutschland	ArtikelNr.: 06-693-5300
Tubes 0.5ml	Protein LoBind Tube 0.5mL	eppendorf, Hamburg, Deutschland	Katalog-Nr. 0030108094
Folie für die Platten	x-pierce film non-sterile	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland	Z722502
Gestell Life Sciences + 0,5 ml Röhrrchen mit Schraubverschluss	0.48ml Tri-Coded Tube, 96-format, Internal Thread; capped, racked (66-51015)	Azenta Life Sciences, Berlin, Deutschland	ArtikelNr. 67-0753-11
Gestell Thermo Fisher Scientific Matrix + 1ml Röhrrchen mit Schraubverschluss		Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA	ArtikelNr. 10089692

**Tabelle 4: verwendete Puffer, Lösungen und Kits**

<b>Puffer, Lösungen, Kits</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Seriennummer</b>
Washbuffer 1	System Buffer 1	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 100486
Washbuffer 2	System Buffer 2	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 100487
Kit (Beads, Detector, Diluent, RGP, SBG, Calibrators)	pTau-181 Advantage V2 Assay Kit - Lot 502613	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 103714

**Tabelle 5: verwendete Chemikalien**

<b>Chemikalien</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Seriennummer</b>
Peressigsäure	Wofasteril classic	Kesla Pharma Wolfen GmbH, Bitterfeld-Wolfen, Deutschland	Art.Nr.: 20003
Fluorcarbonöl	SIMOA Sealing Oil for HD-1/HD-X	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA	Product number 100206

**Tabelle 6: verwendete Proben**

<b>Proben</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>
Interne Plasma Kontrolle 1	IC1 12/2020	eigene Arbeitsgruppe
Interne Plasma Kontrolle 2	IC2 12/2020	eigene Arbeitsgruppe
DELCODE Plasma Proben	EDTA-Plasma (n=3498)	
DELCODE CSF Proben	CSF (n=50)	
Kit Kontrollen	Control 1 + 2 Lot 031602	Quanterix Corporation, Lexington, Massachusetts, USA

## **2.4 pTau-181-Messung**

Die Einteilung und Messung der Proben erfolgte verblindet bezüglich aller Daten bis auf die Probanden-ID und Visitennummer, da die klinischen Daten erst nach den Messungen vom DZNE zur Verfügung gestellt wurden.

### **2.4.1 Einteilung**

Die Einteilung der Proben erfolgte auf 43 Messtage à 81 Proben und einen Messtag à 67 Proben unter Berücksichtigung, dass alle longitudinalen Proben eines Probanden an einem Messtag gemessen werden. Bei der Untergruppe an Probanden mit zusätzlichen Liquorproben (n=25) wurden die Liquorproben ebenfalls am gleichen Messtag wie die Plasmaproben gemessen.

Nach der Einteilung wurde für jeden Messtag ein Layout erstellt, das die Position jeder einzelnen Probe mit Probanden-ID und Tube-ID auf der 96-well-Platte bei der Messung eindeutig darstellte (siehe Anhang, Anlage 1).

### **2.4.2 Vorbereitungen**

Die Liquor- und Plasmaproben wurden in -80°C-Gefrierschränken gelagert. Um die Kühlkette aufrechtzuerhalten und ein Auftauen der Proben zu verhindern, erfolgte das Sortieren der Proben für jeden Messtag auf Trockeneis. Entsprechend der Positionen des Layouts der 96-well-Platte der Messung wurden die Proben in einer Box sortiert.

Anschließend wurde die Box auf den FluidX-Rack-Scanner gestellt und die Positionen und Tube-IDs eingelesen, welche dann händisch mit dem Layout überprüft und abgehakt wurden. So wurde sichergestellt, dass die Probenpositionen mit dem Layout übereinstimmen und es zu keinen Probenverwechslungen kam.

Am Messtag mussten die Probenvolumina zur Zentrifugation in Eppendorf-Tubes überführt werden. Hierfür wurden 0,5ml LoBind-Eppendorf-Tubes seitlich mit der Tube-ID und auf dem Deckel mit der Messposition beschriftet und in einem Rack ebenfalls entsprechend dem Layout der 96-well-Platte sortiert.

### **2.4.3 Messung**

Die Liquor- und Plasmaproben wurden mit dem pTau-181 Advantage V2 Assay Kit (Quanterix®; Lot 502613) am SIMOA-HD-X-Analyzer® gemessen.

Zu Beginn eines Messtags wurde der SIMOA-HD-X-Analyzer® gestartet und die Funktionsfähigkeit überprüft. Nur wenn keine Störung vorlag, wurde mit dem weiteren Protokoll fortgefahren. Die internen Kontrollproben, sowie die Kontrollproben des Kits und die Kalibratoren wurden wie die zu analysierenden Proben bei -80°C gelagert. Vor der Messung tauten diese 90 Minuten lang bei Raumtemperatur auf. Anschließend wurde jeweils das gesamte Probenvolumen der Plasma- oder Liquorproben unter erneuter Kontrolle der Position in die zuvor beschrifteten 0,5ml LoBind-Eppendorftubes pipettiert, gevortext und für vier Minuten mit 14.000g bei 18°C zentrifugiert. Vom Überstand wurde 120µl auf die 96-well-Platte pipettiert. Von den Kalibratoren wurde jeweils ein Volumen von 350µl übertragen. Nach dem Übertragen aller Proben, Kontrollen und Kalibratoren wurde die Platte mit Folie abgedeckt, um Verdunstung und Kontamination zu vermeiden.

Die Reagenzien des Kits wurden nach Herstellerangaben vorbereitet (Quanterix® Corporation, 2022). Einzig abweichend hiervon war die Temperaturanpassung unmittelbar vor der Messung. Da die Reagenzien bei +4°C gelagert werden und der HD-X-Analyzer über eine Kühlfunktion verfügt, wurde darauf verzichtet, die Reagenzien vor der Messung auf Raumtemperatur zu bringen. Die Inkubationszeit der RGPs betrug 30 Minuten bei 30°C und 800rpm.

Die Messung der Liquor- und Plasmaproben, der internen Kontrollproben sowie der Kit-Kontrollproben erfolgte in Duplikaten in einer Verdünnung von 1:4 durch den SIMOA-HD-X-Analyzer®. Die Kalibratoren wurden unverdünnt in Duplikaten mit dem SIMOA-HD-X-Analyzer® gemessen.

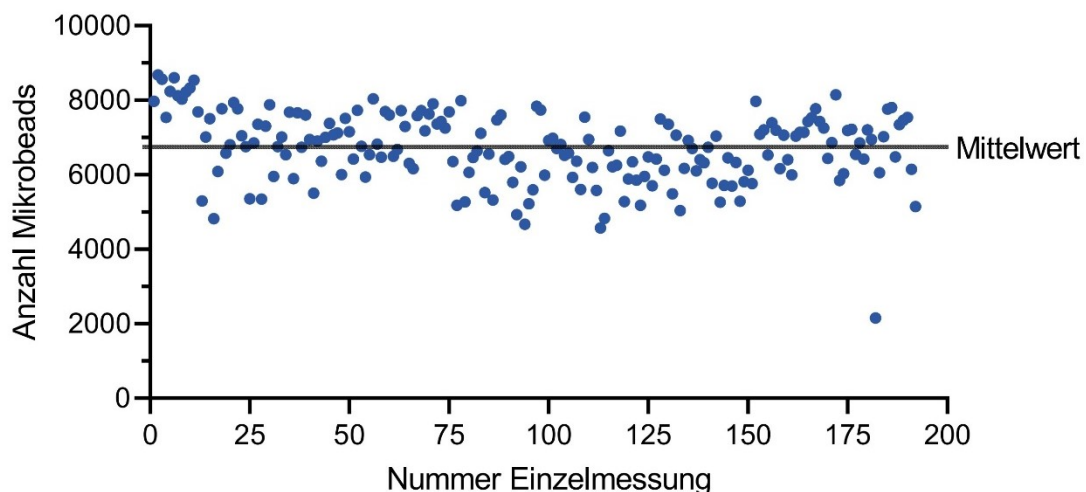
### **2.5 Qualitätskriterien eines Messtags**

Zur Beurteilung der Qualität eines Messtags wurden untenstehende Kriterien angewandt.

### 2.5.1 Mikrobeads

Der SIMOA-HD-X-Analyzer<sup>®</sup> misst bei jeder Einzelmessung die Anzahl der Mikrobeads in der Reaktionskammer. Von der Anzahl der Mikrobeads von allen Einzelmessungen eines Messtags wird der Mittelwert (mean), sowie die Standardabweichung (SD) und der Variationskoeffizient (CV) berechnet. Um eine regelmäßige Verteilung der Beads im Verlauf eines Messtags sicherzustellen, setzten wir die Grenze des CV bei 20%.

Zudem wurde mithilfe einer Grafik in Excel die Anzahl der Mikrobeads im Verlauf der Messung beurteilt. Zeigt sich eine abfallende oder schwankende Verteilung der Mikrobeads, deutet das auf einen technischen Fehler des Geräts hin. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Mikrobeads am Beispiel von Messtag 15.



**Abbildung 9: Verteilung der Mikrobeads von Messtag 15**

Die Grafik zeigt die Verteilung der Mikrobeads im Verlauf einer Messung, am Beispiel von Messtag 15. Auf der x-Achse sind die Einzelmessungen aufgetragen, auf der y-Achse die Anzahl der Mikrobeads mit folgenden statistischen Kenngrößen:  $n=192$ ; Mittelwert=6711;  $SD=942,2$ ;  $CV=14,04\%$ . Es ist eine gleichmäßige Verteilung der Mikrobeads erkennbar.

### 2.5.2 CV-AEB

Von jeder Position der Platte hat der SIMOA-HD-X-Analyzer<sup>®</sup> den Average enzymes per bead (AEB)-Wert in Duplikaten gemessen. Von den beiden Einzelmessungen berechnet der SIMOA-HD-X-Analyzer<sup>®</sup> eigenständig den mean-AEB, SD-AEB und CV-AEB. Der CV-AEB verdeutlicht die Streuung der

Messung der Enzyme pro Bead. War der CV-AEB einer Probe oder Kontrolle höher als 20% wurde diese von der Auswertung ausgeschlossen.

War der CV-AEB eines Kalibrators größer als 20%, wurde der Kalibrator aus der Kalibrierungskurve entfernt und die Kurve neu berechnet.

### **2.5.3 Recovery der Kalibratoren**

Von den Kalibratoren wurde aus der wahren Konzentration und dem gemessenen Wert der Konzentration die Recovery berechnet.

$$Recovery = \frac{\text{gemessene Konzentration}}{\text{wahre Konzentration}} * 100$$

### **2.5.4 Berechnung Nachweisgrenze (LoD)**

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze (engl.: Limit of Detection, LoD) wurden an jedem Messtag sechs Replikate des Nullwert-Kalibrators (Kalibrator A) gemessen. Von diesen wurde der Mittelwert der AEB-Werte (mean-AEB) und deren Standardabweichung berechnet, womit der LoD errechnet wurde:

$$LLoD = \text{mean AEB} + 9 * SD$$

### **2.5.5 Definition untere Bestimmungsgrenze (LLoQ)**

Die untere Bestimmungsgrenze (engl.: Lower Limit of Quantification, LLoQ) wurde definiert als die Konzentration des niedrigsten Kalibrators, dessen AEB-Wert über dem LoD gemessen wurde.

### **2.5.6 Kontrollproben**

Zur Qualitätssicherung wurden zwei Interne Kontrollproben und die beiden Kit-Kontrollen des pTau-181 Advantage V2 Assay Kits verwendet. Die Kit-Kontrollen wurden zu Beginn jedes Messtags gemessen, die Internen Kontrollen jeweils zu Beginn und Ende jedes Messtags.

#### **2.5.6.1 Inter-Run-CV**

Anhand der Kalibrierungskurve und der AEB-Werte kann der SIMOA-HD-X-Analyzer® die Konzentration (Conc) der Einzelmessungen berechnen und bildet daraus den Mittelwert (mean-Conc) der Duplikate einer Probe. Mit der mean-Conc der internen Kontrollen und Kit-Kontrollen wurde jeweils der Inter-Run-CV

berechnet. Der Inter-Run-CV spiegelt die Variabilität der Ergebnisse im Verlauf aller Messtage wider. Ein niedriger Wert besagt, dass die Ergebnisse zwischen den Messtagen nur gering schwanken.

#### *2.5.6.2 Intra-Run-CV*

Da die Internen Kontrollen zu Beginn und Ende eines jeden Messtags gemessen wurden, dienten sie zur Bestimmung des Intra-Run-CV. Der Intra-Run-CV beschreibt die Variabilität innerhalb eines Messtags. Ein niedriger Wert deutet auf eine geringe Schwankung der Ergebnisse innerhalb eines Messtags hin.

## **2.6 Statistik**

Die statistischen Analysen der Baselinedaten wurden mit GraphPad Prism, Version 8.4.3 (Boston, Massachusetts, USA) durchgeführt. Mithilfe von Quantil-Quantil-Diagrammen wurden die Daten auf Normalverteilung getestet. Anhand der Quantil-Quantil-Diagramme wurde bei allen Variablen die Normalverteilung angenommen. Zur Auswertung der kategorialen Variablen (Geschlecht und Apoe4-Status) wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Alle anderen Variablen wurden mittels Welch ANOVA und anschließenden Signifikanztests (Games-Howell's-Test für Gruppenvergleiche nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung mit  $n > 50$ /Gruppe; Dunnett's-T3-Test für Gruppenvergleiche nach CSF-Amyloidstatus mit  $n < 50$ /Gruppe) untersucht. Die Korrelation zwischen Plasma-pTau181 und CSF-pTau181 wurde mit einem zweiseitigen Pearson-Test getestet.

Die Auswertung der longitudinalen Daten erfolgte von Dr. David Mengel mit GraphPad Prism, Version 10.1.2 (Boston, Massachusetts, USA) und Stata, Version 17.0 (College Station, Texas, USA). Mittels linearer gemischter Modelle (engl.: linear mixed effects models, LMEM) wurde der longitudinale Verlauf der Plasma-pTau181-Werte und des PACC5-Scores von CU-, SCD- und MCI-Probanden unterteilt nach CSF-Amyloidstatus über die Zeit modelliert. Die LME-Modelle wurden für Alter und Geschlecht adjustiert und enthielten eine Interaktion zwischen Zeit und Diagnosegruppe sowie zufällige Intercepts und Steigungen, die innerhalb der Probanden verschachtelt waren. Für den longitudinalen Verlauf des kognitiven PACC5-Scores wurden die Gruppen zusätzlich in drei Tertile nach

dem Baselinewert des Plasma-pTau181 geschichtet und die Bildungsjahre als Kovariate mit einbezogen. Auch in diese Modelle wurden Alter und Geschlecht als Kovariaten aufgenommen und sie enthielten zufällige Intercepts und Steigungen, die innerhalb der Versuchspersonen verschachtelt waren. (Mengel et al., 2025).

## **2.7 Einwilligungserklärung und Ethik**

Das Studienprotokoll wurde an allen Studienstandorten von den lokalen Prüfungsausschüssen und Ethikkommissionen genehmigt. Das schriftliche Einverständnis wurde von allen Probanden vor der Aufnahme in die Studie eingeholt. (Jessen et al., 2018).

Die Datenanalyse wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen freigegeben (665/2021BO2).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Probenverfügbarkeit**

Vom DZNE wurde uns übermittelt, dass von 1067 Probanden insgesamt 3522 Datensätze zu Baseline- und Folgeuntersuchungen vorhanden sind. Von 22 Untersuchungen waren keine Plasmaproben verfügbar, deshalb wurden n=3500 Proben an uns versandt und in die Messplanung eingeschlossen (siehe Abbildung 10).

Eines der zugesandten Probenröhrchen war leer. Eine Probe ist während der Messvorbereitung verloren gegangen. Weshalb n=3498 Proben gemessen wurden (siehe Abbildung 10).

### **3.2 Beurteilung der Messungen anhand der Qualitätskriterien**

Von drei Messtagen (Messtag 38, Messtag 39 und Messtag 42) waren aufgrund technischer Schwierigkeiten des SIMOA-HD-X-Analyzers® keine Messergebnisse vorhanden. Dies betraf n=243 Proben (241 Plasmaproben, zwei CSF-Proben). Bei n=5 Plasmaproben konnte das Gerät die Konzentration nicht

bestimmen (NaN). Eine Probe enthielt Vollblut statt Plasma, auch hier konnte die Konzentration nicht bestimmt werden.

Einen Messtag (Messtag 24) mit n=81 Plasmaproben haben wir nach Betrachten der Qualitätskriterien ausgeschlossen: Der CV-beads (CV-beads=18,78%) war erhöht und die Recovery lag bei zwei Kalibratoren über unter 80% bzw. über 120%.

Bei n=68 Plasmaproben lag der CV-AEB bei der Messung über 20%, diese Proben wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zudem hat ein Proband im Nachhinein die Löschung seiner Daten beantragt. Die gemessenen Werte sowie alle weiteren Daten dieses Probanden wurden gelöscht, hiervon war eine Plasmaprobe betroffen.

Insgesamt standen n=3102 Plasmaproben von 951 Probanden zur Auswertung zur Verfügung (siehe Abbildung 10).

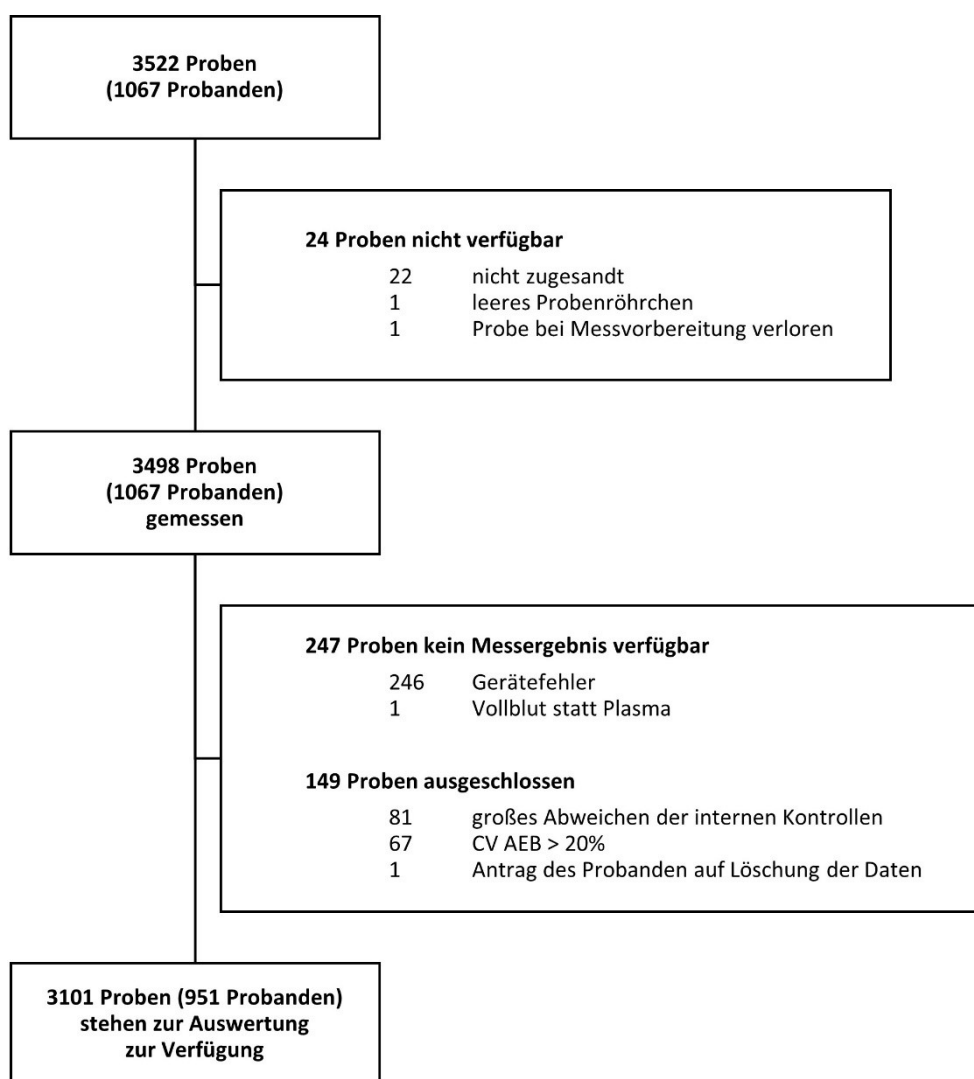
### **3.2.1 Berechnung Nachweisgrenze (LoD)**

Der Mittelwert des LoD über alle 40 Messtage betrug 0,073 pg/ml (Standardfehler (SEM)=0,005; Spannweite: 0,046 pg/ml - 0,258 pg/ml; 95% Konfidenzintervall: 0,0624 pg/ml - 0,0830 pg/ml).

### **3.2.2 Definition untere Bestimmungsgrenze LLoQ**

An 36 Messtagen lag der LLoQ bei 0,772 pg/ml, an drei Messtagen bei 2,208 pg/ml und an einem Messtag bei 6,96 pg/ml. Da an 32 von 36 Messtagen (88,9 %) ein LLoQ von 0,772 pg/ml ermittelt wurde, wurde dieser Wert als Grundlage herangezogen und einheitlich für alle Analysen verwendet. Es wurden Sensitivitätsanalysen der Baselinewerte durchgeführt, in welcher alle Plasma-pTau181-Werte, die unter dem niedrigsten LLoQ von 0,772 pg/ml lagen (n=124, entspricht 14,7% aller Baselineproben), dem LLoQ gleichgesetzt wurden. Hier ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zu der Analyse, in welcher die pTau181-Werte kleiner des LLoQs beibehalten wurden. Die Sensitivitätsanalysen der Baselinedaten sind im Anhang in Anlage 2 und Anlage 3 angefügt. In Anlage 3 ist gut erkennbar, dass die Werte unterhalb der Nachweisgrenze größtenteils aus den Amyloid-negativen Gruppen stammten. In

Zahlen lagen bei der Auswertung nach CSF-Amyloidstatus 51 von 398 (12,8%) Plasma-pTau181-Werten unter dem niedrigsten LLoQ<0,772 pg/ml. Davon waren 43 Werte (84,3%) aus den Amyloid-negativen Gruppen CU A $\beta$ -, SCD A $\beta$ -, MCI A $\beta$ - (Plasma-pTau181<0,772 pg/ml n=51; 100%: CU A $\beta$ - n=12; 23,5%. CU A $\beta$ + n=2; 3,9%. SCD A $\beta$ - n=19; 37,3%. SCD A $\beta$ + n=4; 7,8%. MCI A $\beta$ - n=12; 23,5%. MCI A $\beta$ + n=2; 3,9%. AD A $\beta$ + n=0; 0%.)



### Abbildung 10: Flussdiagramm der Plasmaproben

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Plasmaproben vom Probenzugang über die Messung bis zur Auswertung.

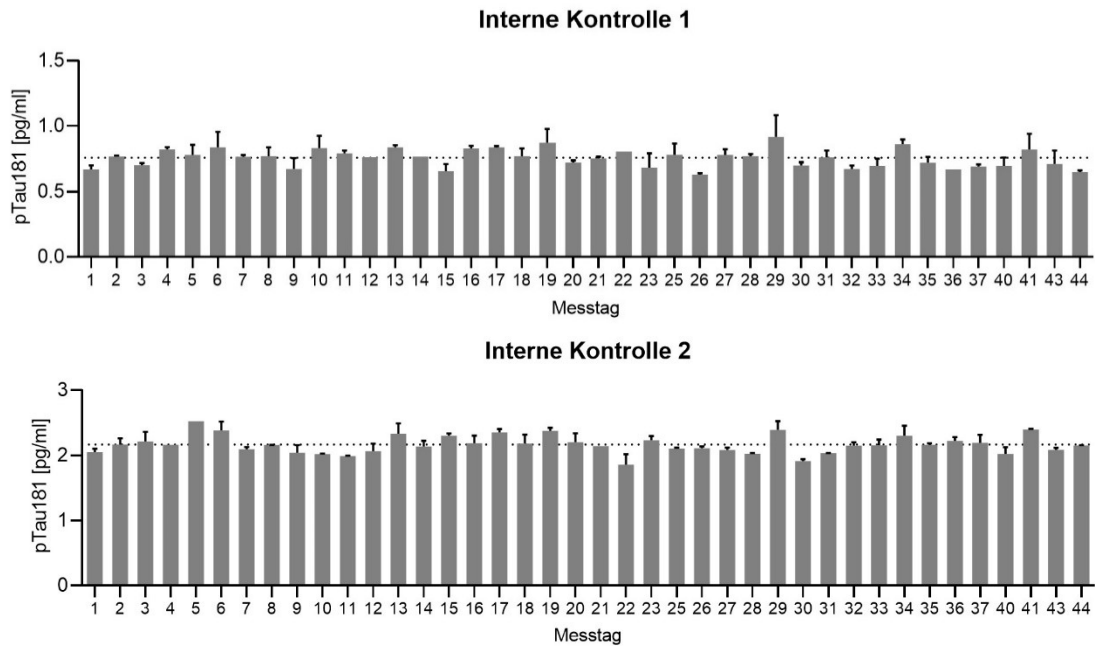
### **3.2.3 Kontrollproben**

Der Mittelwert aller gewerteten pTau181-Konzentrationen der Internen Kontrolle 1 betrug  $0,75 \pm 0,01$  pg/ml (siehe Abbildung 11). Der Inter-Run-CV lag bei 9,1%. Der mittlere Intra-Run-CV lag bei 9,2% (Spannweite: 1,4% - 25,8%). An vier Messtagen konnte der Intra-Run-CV der Internen Kontrolle 1 nicht berechnet werden, da entweder der Wert am Anfang der Messung oder der Wert am Ende der Messung den Qualitätsparameter CV-AEB<20% überschritten hat.

Der Mittelwert der Internen Kontrolle 2 lag bei  $2,17 \pm 0,02$  pg/ml (siehe Abbildung 11). Der Inter-Run-CV lag bei 6,5%. Der mittlere Intra-Run-CV betrug 4,6% (Spannweite: 0,2% - 12,2%). An drei Messtagen konnte der Intra-Run-CV der Internen Kontrolle 2 nicht berechnet werden, da entweder der Wert am Anfang der Messung oder der Wert am Ende der Messung den Qualitätsparameter CV-AEB<20% überschritten hat.

Bei Kit Kontrolle 1 betrug der Mittelwert  $3,40 \pm 0,03$  pg/ml (siehe Abbildung 12). Der Inter-Run-CV lag bei 5,7%. Ein Wert wurde ausgeschlossen, da der CV-AEB<20% lag und deshalb die Qualitätskriterien nicht erfüllt wurden.

Bei Kit Kontrolle 2 lag der Mittelwert bei  $37,19 \pm 0,03$  pg/ml (siehe Abbildung 12). Der Inter-Run-CV lag bei 4,5%.

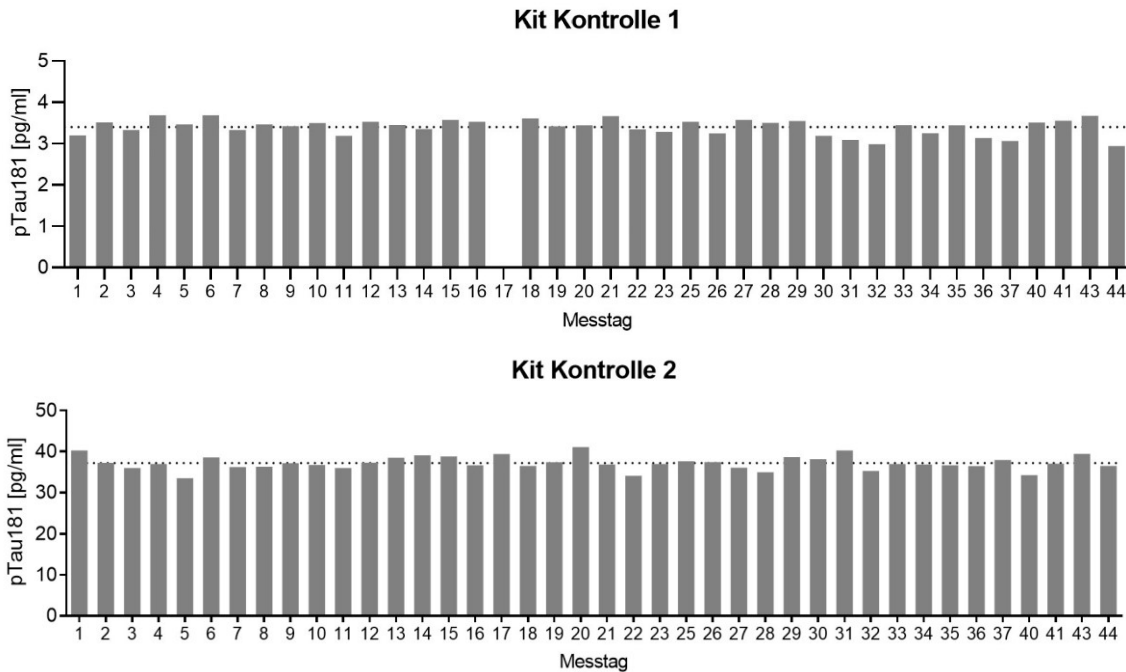


**Abbildung 11: Mittelwerte der internen Kontrollen über alle gewerteten Messtage (n=40)**

Auf den x-Achsen sind die 40 Messtage aufgetragen, auf den y-Achsen die Mittelwerte der pTau181-Konzentrationen der internen Kontrollen in pg/ml, welche zu Beginn und Ende jedes Messtags gemessen wurde. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. Der Mittelwert (Interne Kontrolle 1: mean=0,75 pg/ml, SEM=0,01 pg/ml, Inter-Run-CV=9,1%, mean-Intra-Run-CV=9,2%; Interne Kontrolle 2: mean=2,17 pg/ml, SEM=0,02 pg/ml, Inter-Run-CV=6,5%, mean-Intra-Run-CV=4,6%) ist als gepunktete Linie eingezeichnet.

Die Konzentrationen der Internen Kontrollen waren konstant, es waren keine maßgeblichen Ausreißer erkennbar.

Von mehreren Werten liegen nur Einzelwerte vor (Interne Kontrolle 1: n=4; Interne Kontrolle 2: n=3), da entweder der Wert am Anfang der Messung oder der Wert am Ende der Messung den Qualitätsparameter CV-AEB<20% überschritten hat.



**Abbildung 12: Mittelwerte der Kit Kontrollen über alle gewerteten Messtage (n=40)**

Auf den x-Achsen sind die 40 Messtage aufgetragen, auf den y-Achsen die Mittelwerte der pTau181-Konzentrationen der Kit Kontrollen in pg/ml, welche zu Beginn jedes Messtags gemessen wurde. Der Mittelwert (Kit Kontrolle 1: mean=3,40 pg/ml, SEM=0,03 pg/ml, Inter-Run-CV=5,7%; Kit Kontrolle 2: mean=37,19 pg/ml, SEM=0,03 pg/ml, Inter-Run-CV=4,5%) ist als gepunktete Linie eingezeichnet.

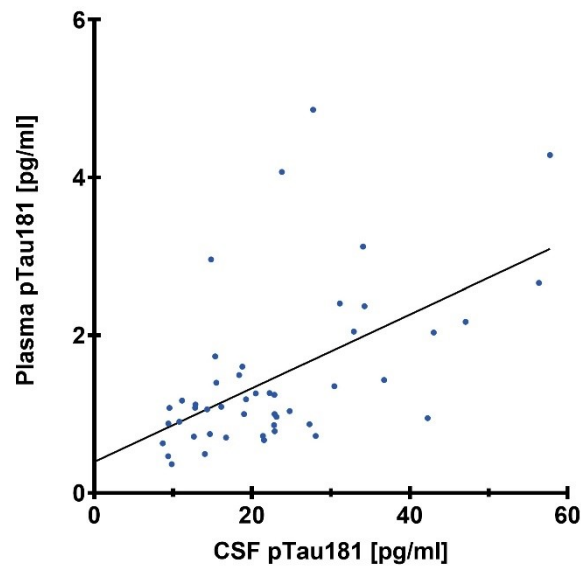
Die Konzentrationen der Kit Kontrollen waren konstant, es waren keine maßgeblichen Ausreißer erkennbar.

Es fehlt der Messwert von Kit Kontrolle 1 an Messtag 17, da der Qualitätsparameter CV-AEB < 20% überschritten wurde.

### 3.3 Korrelation der pTau181-Konzentration in Plasma und CSF

Von n=48 Beobachtungszeitpunkten lagen uns sowohl die Plasma-, als auch die CSF-Proben vor, womit die Korrelation der pTau181-Konzentration zwischen Plasma und CSF bestimmt wurde. Bei einer Plasmaprobe lag der CV-AEB > 20%, weshalb diese Plasmaprobe und die entsprechende CSF-Probe von der Auswertung ausgeschlossen wurden und von n=47 Plasma-CSF-Paaren die Korrelation bestimmt wurde. Im zweiseitigen Pearson-Test zeigte sich eine signifikante, moderat positive Korrelation zwischen der pTau181-Konzentration im Plasma und im CSF, mit einem Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = 0,55$

und  $p(\text{zweiseitig}) < 0,0001$  (siehe Abbildung 13). Die Regressiongerade der einfachen linearen Regression lautet  $Y = 0,04672 \cdot X + 0,3925$ .



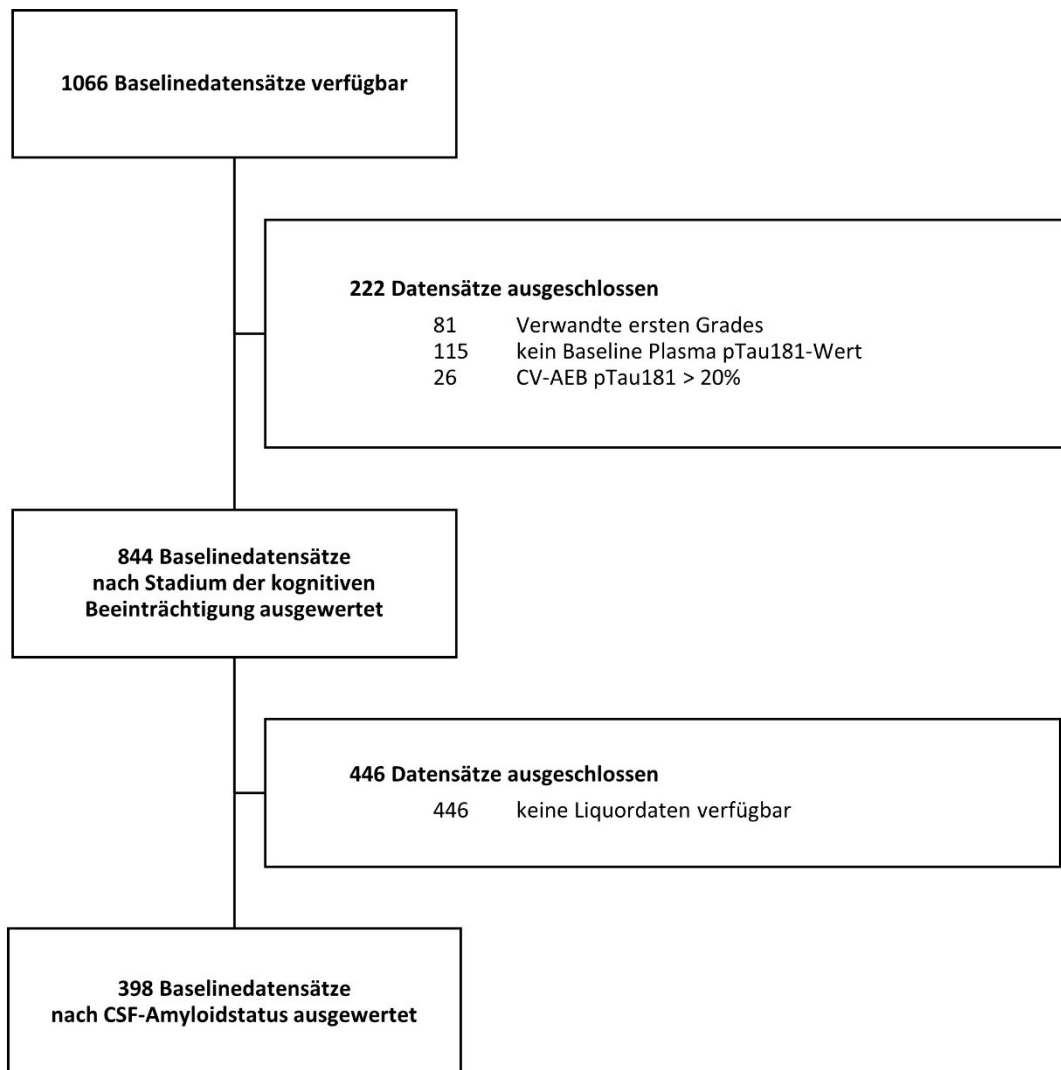
**Abbildung 13: Pearson Korrelation der pTau181-Konzentration in Plasma und CSF von n=47**

*Auf der x-Achse ist die CSF-pTau181-Konzentration aufgetragen, auf der y-Achse die Plasma-pTau181-Konzentration von n=47 Plasma-CSF-Paaren. Der Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,55$  mit  $p(\text{zweiseitig}) < 0,0001$ . Die Regressiongerade der einfachen linearen Regression lautet  $Y = 0,04672 \cdot X + 0,3925$ .*

*Es zeigte sich eine signifikante moderate positive Korrelation zwischen der pTau181-Konzentration im Plasma und im CSF.*

### 3.4 Auswertung Baseline

Zum Zeitpunkt der Auswertung standen von 1066 Probanden die Baselinedatensätze zur Verfügung, wovon 222 Datensätze ausgeschlossen wurden: 81 Probanden waren Verwandte ersten Grades und konnten somit nicht in unsere Diagnosegruppen CU, SCD, MCI und AD aufgenommen werden, zu 115 Datensätzen fehlte der Plasma-pTau181-Wert und 26 Plasma-pTau181-Werte wurden aufgrund eines CV-AEB > 20% ausgeschlossen. Die Auswertung nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung erfolgte mit 844 Baselinedatensätzen. Hiervon waren bei 398 Baselinedatensätzen Liquordaten verfügbar und konnten unterteilt nach CSF-Amyloidstatus weiter differenziert werden (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14: Flussdiagramm Baselinedaten**

*Die Abbildung zeigt die Anzahl der Baselinedatensätze, die in die Auswertung nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung, bzw. CSF-Amyloidstatus eingegangen sind.*

### **3.4.1 Auswertung Baselinedaten nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung**

Die 844 eingeschlossenen Probanden unterteilten sich wie folgt in die Diagnosegruppen: CU n=207, SCD n=365, MCI n=159, AD n=113.

**Tabelle 7: Baseline-Daten nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung**

	CU (n=207)		SCD (n=365)		MCI (n=159)		AD (n=113)		p-Wert
	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)	
<b>Alter, Jahre</b>	n=207	69,6 (±0,4)	n=365	71,4 (±0,3)	n=159	73,3 (±0,4)	n=113	75,1 (±0,6)	p<0,0001
<b>Geschlecht (m/w)</b>	n=207	89/118	n=365	194/171	n=159	n=113	50/63	p=0,0092	
<b>Bildungsjahre</b>	n=207	14,7 (±0,2)	n=365	14,9 (±0,2)	n=159	n=113	12,8 (±0,3)	p<0,0001	
<b>MMSE</b>	n=207	29,5 (±0,06)	n=365	29,3 (±0,05)	n=158	27,7 (±0,2)	n=113	23,0 (±0,3)	p<0,0001
<b>CDR-SOB</b>	n=206	0,0 (±0,01)	n=357	0,4 (±0,03)	n=156	1,5 (±0,1)	n=113	4,5 (±0,2)	p<0,0001
<b>PACC5</b>	n=207	0,2 (±0,04)	n=361	-0,1 (±0,03)	n=148	-1,5 (±0,08)	n=59	-3,7 (±0,16)	p<0,0001
<b>Anteil ApoE4, n (%)</b>	n=206	48 (23,3%)	n=365	116 (31,7%)	n=158	70 (44,3%)	n=113	69 (61,1%)	p<0,0001
<b>CSF Aβ40, pg/ml</b>	n=79	8743,7 (±273,9)	n=180	8272,3 (±155,9)	n=95	8004,0 (±249,7)	n=58	8252,8 (±324,9)	p=0,2602
<b>CSF Aβ42, pg/ml</b>	n=79	828,5 (±34,6)	n=180	772,9 (±24,3)	n=95	586,3 (±31,9)	n=58	408,0 (±27,1)	p<0,0001
<b>CSF total-tau, pg/ml</b>	n=79	372,6 (±18,8)	n=180	353,0 (±13,1)	n=95	532,5 (±31,5)	n=58	839,2 (±49,7)	p<0,0001
<b>CSF pTau181, pg/ml</b>	n=79	50,8 (±2,3)	n=180	52,4 (±1,8)	n=95	68,7 (±4,4)	n=58	98,2 (±6,0)	p<0,0001
<b>CSF Ratio Aβ42/40</b>	n=79	0,095 (±0,003)	n=180	0,093 (±0,002)	n=95	0,074 (±0,003)	n=58	0,050 (±0,002)	p<0,0001

Wenn nicht anders angegeben, entsprechen die Daten mean ± SEM. Die p-Werte entstammen Welch-ANOVA-Tests. Für ApoE und Geschlecht entstammen die p-Werte Chi-Quadrat-Tests.

Aβ40 = Amyloid-beta 40; Aβ42 = Amyloid-beta 42; AD = Alzheimer Demenz; ApoE4 = Apolipoprotein E 4; CDR-SOB = Clinical Dementia Rating - Sum of boxes; CSF = Liquor (engl. cerebrospinal fluid); CU = kognitiv unbeeinträchtigt; m = männlich; MCI = milde kognitive Beeinträchtigung; mean = Mittelwert; MMSE = Mini Mental State Examination; n = Stichprobengröße; PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite + Semantic Fluency; pTau181 = phosphoryliertes Tau-Protein 181; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigung; SEM = Standardfehler; total-tau = Gesamt-Tau-Protein; w = weiblich.

**Tabelle 8: p-Werte der Gruppenvergleiche nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung mittels Games-Howell's-Test**

	Alter	Bildungs- jahre	PACC5	MMSE	CDR-SOB	A $\beta$ 40	A $\beta$ 42	Ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40	CSF total-tau	CSF pTau181	Plasma pTau181
<b>CU vs. SCD</b>	p=0,0011; **	p=0,8812; ns	p<0,0001; ****	p=0,0180; *	p<0,0001; ****	p=0,4427; ns	p=0,5535; ns	p=0,9125; ns	p=0,8253; ns	p=0,9487; ns	p<0,0001; ****
<b>CU vs. MCI</b>	p<0,0001; ****	p=0,2519; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,1936; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,0001; ***	p=0,0027; **	p<0,0001; ****
<b>CU vs. AD</b>	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,6560; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****
<b>SCD vs. MCI</b>	p=0,0022; **	p=0,0497; *	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,7987; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,0050; **	p=0,0002; ***
<b>SCD vs. AD</b>	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p>0,9999; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****
<b>MCI vs. AD</b>	p=0,0852; ns	p=0,0023; **	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,9296; ns	p=0,0002; ***	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,0007; ***	p<0,0001; ****

Die Tabelle zeigt die p-Werte der Gruppenvergleiche der klinischen Diagnosegruppen mittels Games-Howell's-Test.

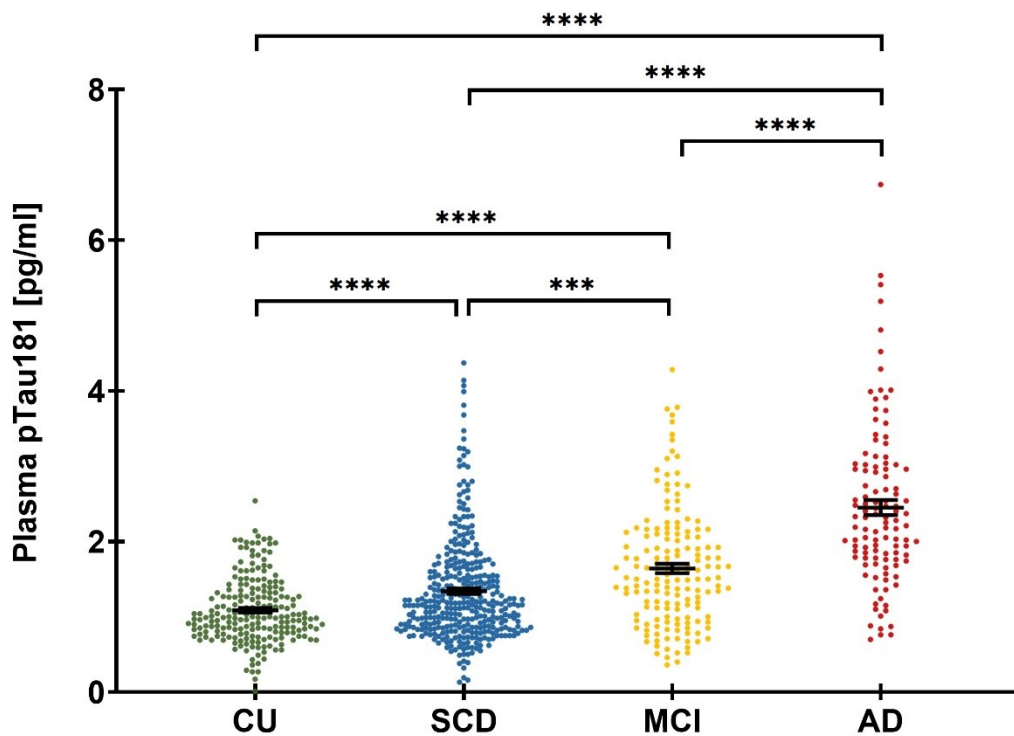
A $\beta$ 40 = Amyloid-beta 40; A $\beta$ 42 = Amyloid-beta 42; AD = Alzheimer Demenz; CDR-SOB = Clinical Dementia Rating - Sum of boxes; CSF = Liquor (engl. cerebrospinal fluid); CU = kognitiv unbeeinträchtigt; MCI = milde kognitive Beeinträchtigung; MMSE = Mini Mental State Examination; PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite + Semantic Fluency; pTau181 = phosphoryliertes Tau-Protein 181; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigung; total-tau = Gesamt-Tau-Protein; vs. = versus. \* (p<0.05), \*\* (p<0.01), \*\*\* (p<0.001), \*\*\*\* (p<0,0001), ns (nicht signifikant).

### *3.4.1.1 Demographische und klinische Charakteristika nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung*

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Baselinedaten nach dem Stadium der kognitiven Beeinträchtigung können aus Tabelle 7 entnommen werden, die p-Werte der Gruppenvergleiche finden sich in Tabelle 8. Hier zeigten sich bei allen Variablen außer CSF-A $\beta$ 40 signifikante Gruppenunterschiede: Mit zunehmender Krankheitsschwere stieg das Alter, die Bildungsjahre nahmen ab und das Testergebnis bei neuropsychologischen Tests (MMSE, CDR-SOB, PACC5) verschlechterte sich. Der Anteil an Probanden mit ApoE4 nahm zu und war in der AD-Gruppe mehr als doppelt so hoch als in der CU-Gruppe (AD 61,1% vs. CU 23,3%). Die Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 und die CSF-A $\beta$ 42-Werte halbierten sich von CU zu AD (Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40: 0,095 $\pm$ 0,003 vs. 0,050 $\pm$ 0,002. CSF-A $\beta$ 42: 828,5 $\pm$ 34,6 pg/ml vs. 408,0 $\pm$ 27,1 pg/ml), während CSF-total-Tau und CSF-pTau181 um etwa das Doppelte stiegen (CSF-total-Tau: 372,6 $\pm$ 18,8 pg/ml vs. 839,2 $\pm$ 49,7 pg/ml. CSF-pTau181: 50,8 $\pm$ 2,3 pg/ml vs. 98,2 $\pm$ 6,0 pg/ml).

### *3.4.1.2 Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung*

Die Plasma-pTau181-Konzentration stieg ebenfalls mit zunehmender Krankheitsschwere (CU 1,09 $\pm$ 0,03 pg/ml. SCD 1,34 $\pm$ 0,04 pg/ml. MCI 1,64 $\pm$ 0,06 pg/ml. AD 2,45 $\pm$ 0,10 pg/ml) (siehe Abbildung 15). Wie bei CSF-pTau181 war die Konzentration bei AD etwa doppelt so hoch wie bei CU. Die Welch-ANOVA zeigte, dass signifikante Unterschiede der Plasma-pTau181-Werte bestehen ( $p < 0,0001$ ). Der anschließende Games-Howell's-Test zeigte, dass sich alle Gruppen signifikant unterscheiden ( $p < 0,0001$ : CU vs. SCD, CU vs. MCI, CU vs. AD, SCD vs. AD, MCI vs. AD.  $p = 0,0002$ : SCD vs. MCI) (siehe Tabelle 8).



**Abbildung 15: Baseline Plasma pTau181-Konzentration nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=844 Probanden**

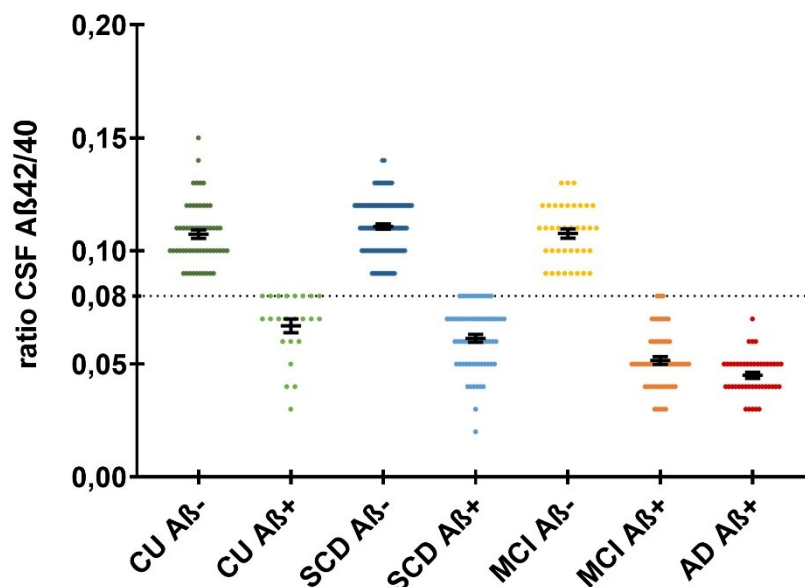
Auf der x-Achse sind die Stadien der kognitiven Beeinträchtigung (CU, SCD, MCI, AD) aufgetragen, auf der y-Achse die Plasma-pTau181-Konzentration in pg/ml. Eingezeichnet sind Mittelwert und Standardfehler (CU: n=207, mean=1,09 pg/ml, SEM=0,03 pg/ml. SCD: n=365, mean=1,34 pg/ml, SEM=0,04 pg/ml. MCI: n=159, mean=1,64 pg/ml, SEM=0,06 pg/ml. AD: n=113, mean=2,45 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml). Mithilfe von Welch-ANOVA und anschließend Games-Howell's-Test wurden signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen festgestellt (SCD vs. MCI  $p=0,0002$ ; alle anderen Gruppenvergleiche  $p<0,0001$ ). Die Plasma-pTau181-Konzentration stieg mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung.

### 3.4.2 Auswertung Baselinedaten nach CSF-Amyloidstatus

Teile der Daten dieses Unterkapitels wurden bereits in (Mengel et al., 2025) veröffentlicht.

Die 398 Probanden mit Liquordaten unterteilten sich mittels Ratio CSF A $\beta$ 42/40 in folgende Diagnosegruppen: CU A $\beta$ - n=56, CU A $\beta$ + n=23, SCD A $\beta$ - n=115, SCD A $\beta$ + n=65, MCI A $\beta$ - n=38, MCI A $\beta$ + n=57, AD A $\beta$ + n=44.

In Abbildung 16 ist erkennbar, dass die Ratio CSF A $\beta$ 42/40 bei allen Amyloid-Negativen >0,08 und bei allen Amyloid-Positiven  $\leq$ 0,08 betrug, entsprechend der Gruppeneinteilung nach CSF-Amyloidstatus (siehe Kapitel 2.2.2).



**Abbildung 16: Baseline Ratio CSF A $\beta$ 42/40 zugeordnet dem CSF-Amyloidstatus und dem Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden**

Auf der x-Achse sind die Diagnosegruppen unterteilt nach CSF-Amyloidstatus (CU A $\beta$ -, CU A $\beta$ +, SCD A $\beta$ -, SCD A $\beta$ +, MCI A $\beta$ -, MCI A $\beta$ +, AD A $\beta$ +) aufgetragen, auf der y-Achse die Ratio A $\beta$ 42/40. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert und den Standardfehler. (CU A $\beta$ -: n=56, mean=0,107, SEM=0,002. CU A $\beta$ +: n=23, mean=0,067, SEM=0,003. SCD A $\beta$ -: n=115, mean=0,111, SEM=0,001. SCD A $\beta$ +: n=65, mean=0,061, SEM=0,002. MCI A $\beta$ -: n=38, mean=0,108, SEM=0,002. MCI A $\beta$ +: n=57, mean=0,052, SEM=0,002. AD A $\beta$ +: n=44, mean=0,045, SEM=0,001).

Der positive Amyloidstatus ist definiert, wenn die Ratio des CSF-A $\beta$ 42/40  $\leq$ 0,08 liegt.

Es ist deutlich erkenntlich, dass die Ratio CSF A $\beta$ 42/40 bei allen Amyloid-positiven Probanden  $\leq$ 0,08 war, und die Ratio somit Amyloid-Positive von den Amyloid-Negativen entsprechend der Gruppeneinteilung trennte.

Modifiziert nach (Mengel et al., 2025)

**Tabelle 9: Baseline-Daten nach Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung**

	CU Aβ- (n=56)	CU Aβ+ (n=23)	SCD Aβ- (n=115)	SCD Aβ+ (n=65)	MCI Aβ- (n=38)	MCI Aβ+ (n=57)	AD Aβ+ (n=44)	p-Wert
<b>Alter, Jahre</b>	n=56 69,0 (±0,6)	n=23 70,2 (±1,1)	n=115 70,0 (±0,6)	n=65 73,4 (±0,6)	n=38 70,6 (±0,8)	n=57 73,6 (±0,7)	n=44 75,3 (±1,0)	p<0,0001
<b>Geschlecht (m/w)</b>	n=56 25/31	n=23 15/8	n=115 59/56	n=65 43/22	n=38 29/9	n=57 30/27	n=44 16/28	p=0,0023
<b>Bildungsjahre</b>	n=56 14,6 (±0,3)	n=23 15,0 (±0,6)	n=115 15,1 (±0,3)	n=65 15,0 (±0,4)	n=38 14,7 (±0,5)	n=57 13,5 (±0,4)	n=44 12,7 (±0,4)	p<0,0003
<b>MMSE</b>	n=56 29,4 (±0,1)	n=23 29,3 (±0,1)	n=115 29,2 (±0,1)	n=65 29,2 (±0,1)	n=38 28,1 (±0,3)	n=57 27,2 (±0,3)	n=44 22,9 (±0,5)	p<0,0001
<b>CDR-SOB</b>	n=56 0,1 (±0,02)	n=23 0,1 (±0,04)	n=114 0,3 (±0,05)	n=63 0,5 (±0,01)	n=37 1,4 (±0,17)	n=55 1,7 (±0,17)	n=44 4,5 (±0,33)	p<0,0001
<b>PACC5</b>	n=56 0,19 (±0,06)	n=23 -0,06 (±0,11)	n=113 -0,03 (±0,06)	n=64 -0,28 (±0,07)	n=36 -1,20 (±0,14)	n=55 -1,85 (±0,13)	n=24 -3,73 (±0,26)	p<0,0001
<b>Anteil ApoE4, n (%)</b>	n=56 6 (10,7%)	n=23 13 (56,5%)	n=115 18 (15,7%)	n=65 41 (63,1%)	n=37 6 (16,2%)	n=57 33 (57,9%)	n=44 30 (68,2%)	p<0,0001
<b>CSF Aβ40, pg/ml</b>	n=56 8877,2 (±342,1)	n=23 8418,7 (±440,6)	n=115 8306,3 (±200,6)	n=65 8212,1 (±247,4)	n=38 7584,4 (±405,7)	n=57 8283,7 (±313,7)	n=44 8854,6 (±323,8)	p=0,2093
<b>CSF Aβ42, pg/ml</b>	n=56 944,0 (±37,6)	n=23 547,3 (±30,1)	n=115 927,7 (±27,1)	n=65 498,8 (±20,2)	n=38 832,4 (±54,1)	n=57 422,2 (±18,9)	n=44 395,0 (±19,0)	p<0,0001
<b>CSF total-tau, pg/ml</b>	n=56 347,6 (±19,2)	n=23 433,7 (±42,5)	n=115 285,8 (±9,9)	n=65 471,8 (±25,8)	n=38 371,0 (±29,5)	n=57 640,1 (±43,4)	n=44 989,6 (±45,8)	p<0,0001
<b>CSF ptau181, pg/ml</b>	n=56 48,1 (±2,1)	n=23 57,5 (±5,8)	n=115 44,1 (±1,4)	n=65 67,0 (±3,7)	n=38 44,3 (±2,9)	n=57 84,9 (±6,3)	n=44 113,0 (±6,3)	p<0,0001
<b>CSF Ratio Aβ42/40</b>	n=56 0,107 (±0,002)	n=23 0,067 (±0,003)	n=115 0,111 (±0,001)	n=65 0,061 (±0,002)	n=38 0,108 (±0,002)	n=57 0,052 (±0,002)	n=44 0,044 (±0,001)	p<0,0001

Wenn nicht anders angegeben, entsprechen die Daten mean ± SEM. Die p-Werte entstammen Welch-ANOVA-Tests. Für ApoE und Geschlecht entstammen die p-Werte Chi-Quadrat-Tests.

Aβ+ = Amyloid-Positiv (Ratio CSF-Aβ42/40≤0.08); Aβ- = Amyloid-Negativ (Ratio CSF-Aβ42/40>0.08); Aβ40 = Amyloid-beta 40; Aβ42 = Amyloid-beta 42; AD = Alzheimer Demenz; ApoE4 = Apolipoprotein E 4; CDR-SOB = Clinical Dementia Rating - Sum of boxes; CSF = Liquor (engl. cerebrospinal fluid); CU = kognitiv unbeeinträchtigt; m = männlich; MCI = milde kognitive Beeinträchtigung; mean = Mittelwert; MMSE = Mini Mental State Examination; n = Stichprobengröße; PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite + Semantic Fluency; pTau181 = phosphoryliertes Tau-Protein 181; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigung; SEM = Standardfehler; total-tau = Gesamt-Tau-Protein; w = weiblich.

**Tabelle 10: p-Werte der Gruppenvergleiche nach CSF-Amyloidstatus mittels Dunnett' s-T3-Test**

	Alter	Bildungs- jahre	PACC5	MMSE	CDR-SOB	A $\beta$ 40	A $\beta$ 42	Ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40	CSF total-tau	CSF pTau181	Plasma pTau181
CU A $\beta$ - vs. CU A $\beta$ +	p=0,9274; ns	p=0,9971; ns	p=0,2578; ns	p=0,986; ns	p=0,8280; ns	p=0,9560; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,3564; ns	p=0,5671; ns	p=0,2795; ns
CU A $\beta$ + vs. SCD A $\beta$ +	p=0,1217; ns	p>0,9999; ns	p=0,4714; ns	p=0,9974; ns	p=0,0011; **	p=0,9988; ns	p=0,6999; ns	p=0,5176; ns	p=0,9679; ns	p=0,6636; ns	p=0,0187; *
SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ +	p=0,0007; ***	p>0,9999; ns	p=0,0407; *	p>0,9999; ns	p=0,3010; ns	p=0,9998; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****
SCD A $\beta$ + vs. MCI A $\beta$ +	p>0,9999; ns	p=0,0645; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p>0,9999; ns	p=0,0382; *	p=0,0009; ***	p=0,0073; **	p=0,0910; ns	p=0,6977; ns
MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ +	p=0,0440; *	p=0,3403; ns	p=0,0087; **	p=0,1232; ns	p=0,7619; ns	p=0,6802; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,0007; ***
MCI A $\beta$ + vs. AD A $\beta$ +	p=0,5857; ns	p=0,7111; ns	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p<0,0001; ****	p=0,7477; ns	p=0,8904; ns	p=0,0040; **	p<0,0001; ****	p=0,0123; *	p=0,0033; **

Die Tabelle zeigt die p-Werte der Gruppenvergleiche der Diagnosegruppen unterteilt nach CSF-Amyloidstatus mittels Dunnett's-T3-Test.

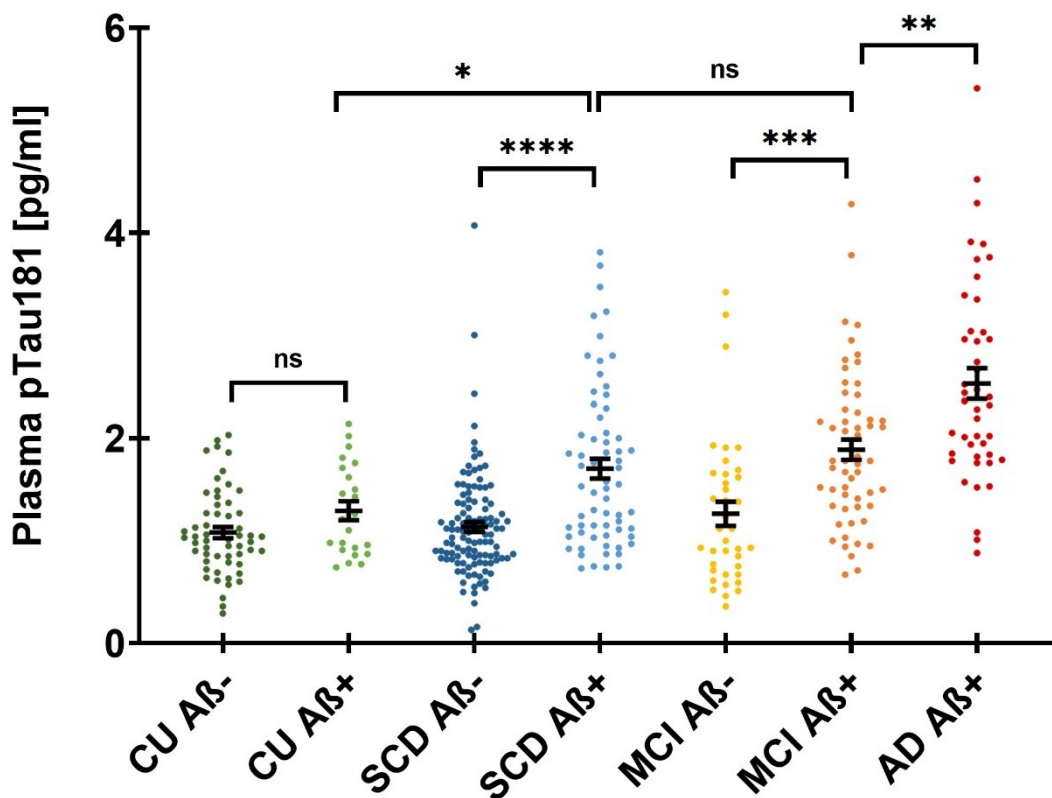
A $\beta$ + = Amyloid-Positiv (Ratio CSF-A $\beta$ 42/40 $\leq$ 0.08); A $\beta$ - = Amyloid-Negativ (Ratio CSF-A $\beta$ 42/40>0.08); A $\beta$ 40 = Amyloid-beta 40; A $\beta$ 42 = Amyloid-beta 42; AD = Alzheimer Demenz; CDR-SOB = Clinical Dementia Rating - Sum of boxes; CSF = Liquor (engl. cerebrospinal fluid); CU = kognitiv unbeeinträchtigt; MCI = milde kognitive Beeinträchtigung; MMSE = Mini Mental State Examination; PACC5 = Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite + Semantic Fluency; pTau181 = phosphoryliertes Tau-Protein 181; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigung; total-tau = Gesamt-Tau-Protein; vs. = versus. \* (p<0.05), \*\* (p<0.01), \*\*\* (p<0.001), \*\*\*\* (p<0,0001), ns (nicht signifikant).

#### *3.4.2.1 Demographische und klinische Charakteristika nach CSF-Amyloidstatus*

Die demographischen und klinischen Charakteristika nach CSF-Amyloidstatus sind in Tabelle 9 wiedergegeben, die p-Werte der Gruppenvergleiche sind in Tabelle 10 angegeben. Außer bei CSF-A $\beta$ 40 zeigten alle Parameter statistisch signifikante Unterschiede: Amyloid-positive Probanden waren etwas älter als die Probanden aus der zugehörigen Amyloid-negativen Diagnosegruppe, signifikant waren die Altersunterschiede allerdings nur bei SCD (SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ + p=0,0007) und MCI (MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + p=0,0440). In den Bildungsjahren fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Amyloid-positiven und Amyloid-negativen Probanden der gleichen Diagnosegruppe. Bei neuropsychologischen Tests (MMSE, CDR-SOB, PACC5) schnitten Amyloid-Positive ähnlich ab wie Amyloid-Negative, lediglich beim PACC5 erreichten Amyloid-Positive signifikant etwas schlechtere Ergebnisse bei SCD (SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ + p=0,0407) und MCI (MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + p=0,0087). In jeder Diagnosegruppe war der Anteil an ApoE4-Trägern bei den Amyloid-Positiven drastisch höher (CU 10,7% vs. 56,5%. SCD 15,7% vs. 63,1%. MCI 16,2% vs. 57,9%), die Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 deutlich niedriger (CU 0,107 vs. 0,067, p<0,0001. SCD 0,111 vs. 0,061, p<0,0001. MCI 0,108 vs. 0,052, p<0,0001), genauso wie die CSF-A $\beta$ 42-Werte deutlich erniedrigt waren (CU 944,0 pg/ml vs. 547,3 pg/ml, p<0,0001. SCD 927,7 pg/ml vs. 498,8 pg/ml, p<0,0001. MCI 832,4 pg/ml vs. 422,2 pg/ml, p<0,0001). Dagegen waren die CSF-total-Tau- und CSF-pTau181-Werte bei SCD und MCI bei den Amyloid-Positiven signifikant höher als bei den zugehörigen Amyloid-negativen Probanden, bei CU fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

#### *3.4.2.2 Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach CSF-Amyloidstatus*

Die Plasma-pTau181-Werte waren ebenfalls höher bei den Amyloid-positiven Probanden (CU A $\beta$ - 1,08 $\pm$ 0,05 pg/ml. CU A $\beta$ + 1,29 $\pm$ 0,09 pg/ml. SCD A $\beta$ - 1,13 $\pm$ 0,05 pg/ml. SCD A $\beta$ + 1,70 $\pm$ 0,10 pg/ml. MCI A $\beta$ - 1,26 $\pm$ 0,12 pg/ml. MCI A $\beta$ + 1,89 $\pm$ 0,10 pg/ml. AD A $\beta$ + 2,53 $\pm$ 0,15 pg/ml) (siehe Abbildung 17). Die Welch-ANOVA zeigte signifikante Gruppenunterschiede (p<0,0001), welche mit dem Dunnetts-T3-post-hoc-Test weiter differenziert wurden (siehe Tabelle 10): Die Gruppen SCD und MCI zeigten stark signifikante Unterschiede zwischen den



**Abbildung 17: Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach CSF-Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden**

Auf der x-Achse sind die Diagnosegruppen unterteilt nach CSF-Amyloidstatus (CU A $\beta$ -, CU A $\beta$ +, SCD A $\beta$ -, SCD A $\beta$ +, MCI A $\beta$ -, MCI A $\beta$ +, AD A $\beta$ +) aufgetragen, auf der y-Achse die Plasma-pTau181-Konzentration in pg/ml. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert und den Standardfehler. (CU A $\beta$ -: n=56, mean=1,08 pg/ml, SEM=0,05 pg/ml. CU A $\beta$ +: n=23, mean=1,29 pg/ml, SEM=0,09 pg/ml. SCD A $\beta$ -: n=115, mean=1,13 pg/ml, SEM=0,05 pg/ml. SCD A $\beta$ +: n=65, mean=1,70 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml. MCI A $\beta$ -: n=38, mean=1,26 pg/ml, SEM=0,12 pg/ml. MCI A $\beta$ +: n=57, mean=1,89 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml. AD A $\beta$ +: n=44, mean=2,53 pg/ml, SEM=0,15 pg/ml). Gruppenunterschiede wurden mittels Welch-ANOVA und Dunnetts T3 Test untersucht: ns (nicht signifikant), \* (p<0.05), \*\* (p<0.01), \*\*\* (p<0.001), \*\*\*\* (p<0,0001) (CU A $\beta$ - vs. CU A $\beta$ + p=0,2795. CU A $\beta$ + vs. SCD A $\beta$ + p=0,0187. SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ + p<0,0001. SCD A $\beta$ + vs. MCI A $\beta$ + p=0,6977. MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + p=0,0007. MCI A $\beta$ + vs. AD A $\beta$ + p=0,0033.).

Der positive Amyloidstatus ist definiert, wenn die Ratio des CSF-A $\beta$ 42/40<0,08 liegt. Amyloid-Positive hatten höhere Plasma-pTau181-Werte als Amyloid-Negative in der gleichen Diagnosegruppe. Dies war bereits in der kognitiv unbeeinträchtigten Diagnosegruppe (CU) erkennbar, der Unterschied war hier allerdings noch nicht statistisch signifikant. CU A $\beta$ - und SCD A $\beta$ - erzielten ähnliche Werte. Die Plasma-pTau181-Konzentration stieg bei positivem Amyloidstatus mit zunehmender Krankheitsschwere.

Modifiziert nach (Mengel et al., 2025).

Amyloid-positiven und -negativen Probanden (SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ + p<0,0001. MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + p=0,0007), während in der Gruppe CU kein signifikanter Unterschied feststellbar war (CU A $\beta$ - vs. CU A $\beta$ + p=0,2795). Die Amyloid-Positiven unterschieden sich signifikant zwischen CU und SCD (CU A $\beta$ + vs. SCD A $\beta$ + p=0,0187), sowie zwischen MCI und AD (MCI A $\beta$ + vs. AD A $\beta$ + p=0,0033). Die Amyloid-Positiven von SCD und MCI zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Plasma-pTau181-Konzentration (SCD A $\beta$ + vs. MCI A $\beta$ + p=0,6977).

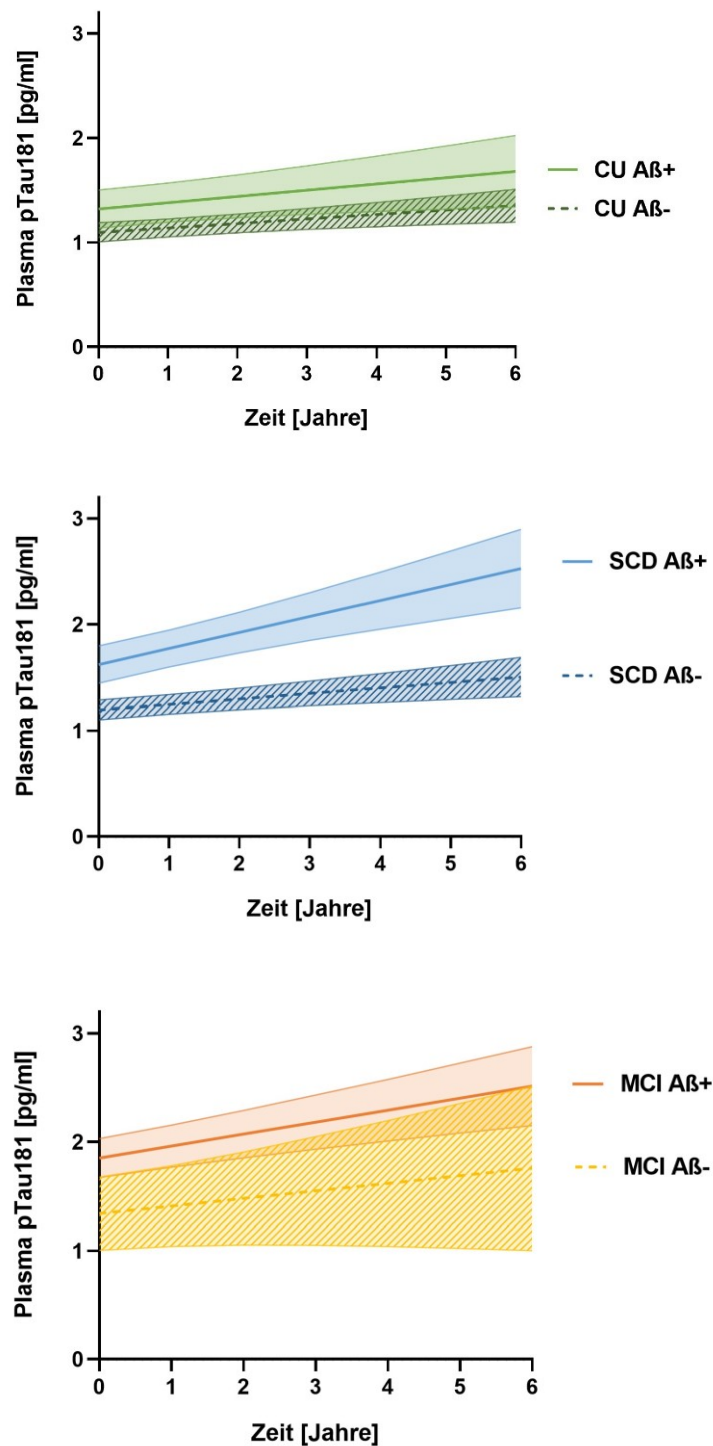
### **3.5 Auswertung longitudinal von CU, SCD und MCI nach CSF-Amyloidstatus**

*Die Daten dieses Kapitels wurden bereits größtenteils in (Mengel et al., 2025) veröffentlicht.*

Die longitudinale Auswertung erfolgte von n=371 Probanden in folgenden Untergruppen: CU A $\beta$ - (n=61), CU A $\beta$ + (n=24), SCD A $\beta$ - (n=120), SCD A $\beta$ + (n=70), MCI A $\beta$ - (n=39), MCI A $\beta$ + (n=57).

#### **3.5.1 Longitudinaler Verlauf der Plasma-pTau181-Werte nach Diagnosegruppe und Amyloidstatus**

Im longitudinalen Verlauf von sechs Jahren stieg die Plasma-pTau181-Konzentration in allen Untergruppen (CU A $\beta$ - 0,04 pg/ml/Jahr, CU A $\beta$ + 0,06 pg/ml/Jahr, SCD A $\beta$ - 0,05 pg/ml/Jahr, SCD A $\beta$ + 0,15 pg/ml/Jahr, MCI A $\beta$ - 0,07 pg/ml/Jahr, MCI A $\beta$ + 0,11 pg/ml/Jahr) (siehe Abbildung 18). Bei SCD A $\beta$ + war der Plasma-pTau181-Anstieg im Verlauf der sechs Jahre am größten. Die Amyloid-Positiven stiegen in jeder Untergruppe stärker als die Amyloid-Negativen, wobei die Steigung bei SCD A $\beta$ + dreimal so groß ist wie bei SCD A $\beta$ - (SCD A $\beta$ - 0,05 pg/ml/Jahr vs. SCD A $\beta$ + 0,15 pg/ml/Jahr), bei MCI A $\beta$ + ist der Anstieg etwa 1,6-fach im Vergleich zu MCI A $\beta$ - (MCI A $\beta$ - 0,07 pg/ml/Jahr vs. MCI A $\beta$ + 0,11 pg/ml/Jahr) und bei CU A $\beta$ + 1,5-fach im Vergleich zu CU A $\beta$ - (CU A $\beta$ - 0,04 pg/ml/Jahr vs. CU A $\beta$ + 0,06 pg/ml/Jahr).

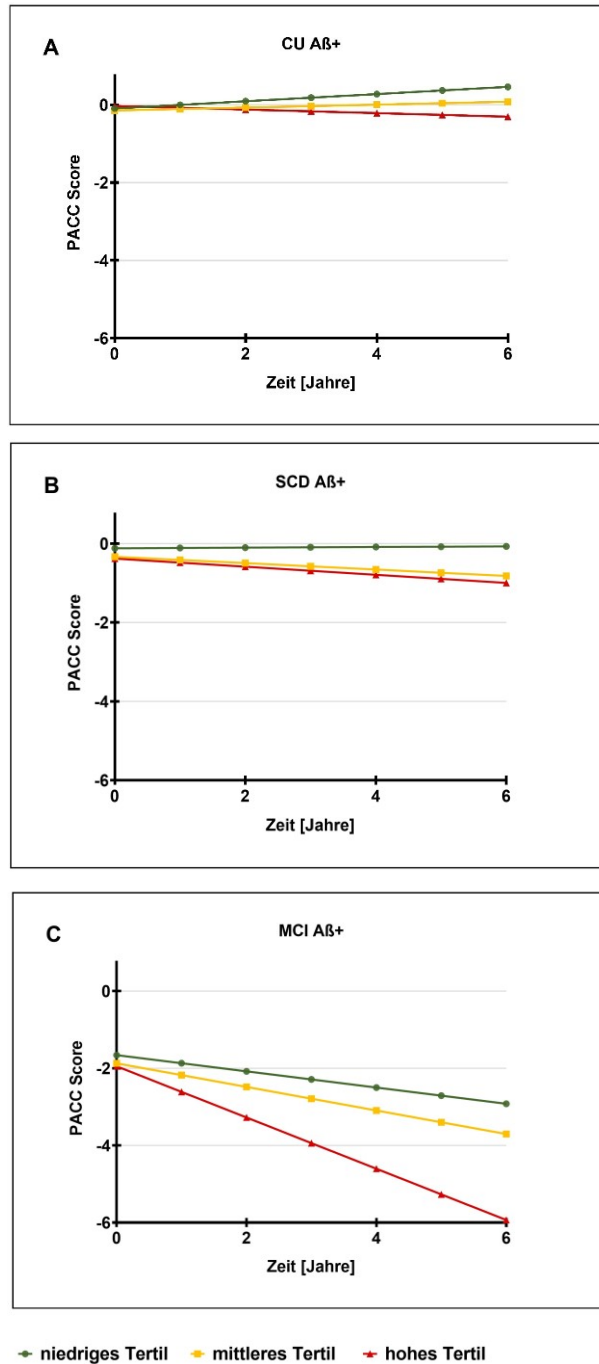


**Abbildung 18: Longitudinaler Verlauf der Plasma-pTau181-Konzentrationen dargestellt nach Diagnosegruppe (CU, SCD, MCI) und CSF-Amyloidstatus bei Studieneinschluss**

*Auf der x-Achse ist die Zeit in Jahren, auf der y-Achse die pTau181-Konzentration im Plasma in pg/ml mit 95%-Konfidenzintervall aufgetragen.*

*Die pTau181-Konzentration der Amyloid-Positiven war höher als bei Amyloid-negativen Studienteilnehmenden. Bei allen Gruppen stieg die Konzentration im Verlauf an, allerdings war der Anstieg bei den Amyloid-Positiven stärker.*

*Modifiziert nach (Mengel et al., 2025).*



**Abbildung 19: Longitudinaler Verlauf des PACC-Scores der Amyloid-Positiven nach Diagnosegruppe und Baseline-Plasma-pTau181-Konzentration bei Studieneinschluss**

Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten, auf der y-Achse der PACC-Score aufgetragen. Die Gruppen sind jeweils unterteilt nach dem Baseline-Plasma-pTau181-Wert in drei Tertile.

MCI-Probanden verschlechterten sich im Verlauf stärker als SCD- und CU-Probanden.

Modifiziert nach (Mengel et al., 2025).

### **3.5.2 Longitudinaler Verlauf des PACC5-Scores der Amyloid-Positiven unterteilt nach Diagnosegruppe und Baseline-Plasma-pTau181**

Der Abbau der kognitiven Fähigkeiten wurde für die Amyloid-Positiven durch den longitudinalen Verlauf des PACC5-Scores über sechs Jahre veranschaulicht, zudem wurden die Gruppen unterteilt nach der Höhe des Baseline-Plasma-pTau181-Werts in ein niedriges, mittleres und hohes Tertil (siehe Abbildung 19). Es zeigte sich jeweils ein größerer kognitiver Abbau, umso stärker die kognitive Beeinträchtigung der Diagnosegruppe und umso höher der Baseline-Plasma-pTau181-Wert war (Änderung des PACC5-Scores: CU niedriges Tertil +0,09/Jahr, CU mittleres Tertil +0,04/Jahr, CU hohes Tertil -0,05/Jahr. SCD niedriges Tertil +0,01/Jahr, SCD mittleres Tertil -0,08/Jahr, SCD hohes Tertil -0,10/Jahr. MCI niedriges Tertil -0,21/Jahr, MCI mittleres Tertil -0,31/Jahr, MCI hohes Tertil -0,66/Jahr). Bei Plasma-pTau181-Werten im niedrigen Tertil verbesserte sich der PACC5-Score im Verlauf der sechs Jahre bei Amyloid-Positiven mit CU und SCD minimal.

## **4 Diskussion**

In dieser Arbeit wurde Plasma-pTau181 als blutbasierter Biomarker der Alzheimerkrankheit in der DELCODE-Kohorte untersucht. Besonderer Fokus lag auf dem Stadium SCD. Die Daten wurden als Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der Studienaufnahme sowie longitudinal im Verlauf von sechs Jahren analysiert.

Zunächst wurden von n=844 Probanden demografische Unterschiede zwischen SCD und den anderen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Studienaufnahme betrachtet.

Anschließend wurde Plasma-pTau181 als blutbasierter Biomarker zur Detektion von frühen Stadien der Alzheimer-Pathologie insbesondere im Stadium SCD untersucht. Hierfür wurden Querschnittsanalysen bezüglich des Plasma-pTau181-Werts zwischen SCD und den anderen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Studienaufnahme von n=844 Probanden durchgeführt. Von n=398 Probanden wurden Amyloid-positive und Amyloid-

negative Probanden innerhalb desselben Krankheitsstadiums, insbesondere im Stadium SCD, hinsichtlich des Plasma-pTau181-Werts verglichen.

Longitudinal wurde von n=371 der Verlauf von Plasma-pTau181, sowie das kognitive Outcome anhand des PACC5-Scores ausgewertet. Es wurden Unterschiede zwischen SCD und den anderen Krankheitsstadien im Verlauf des Plasma-pTau181-Werts betrachtet. Zudem wurde Plasma-pTau181 als prognostischer Marker bezüglich des späteren kognitiven Outcomes anhand des PACC5-Scores insbesondere im Stadium SCD untersucht.

#### **4.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

##### ***4.1.1 Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme finden sich signifikante demographische Unterschiede zwischen den Stadien der kognitiven Beeinträchtigung***

Demographisch zeigen sich in der DELCODE-Kohorte signifikante Unterschiede zwischen den Stadien der kognitiven Beeinträchtigung:

Das Alter steigt von Diagnosegruppe zu Diagnosegruppe. Da pTau181 auch bei Gesunden mit dem Alter vermehrt anfällt, muss das Alter als Kovariable berücksichtigt werden (Suárez-Calvet et al., 2020, Brickman et al., 2021, Mielke et al., 2022). Der Anstieg von Plasma-pTau181 von CU über SCD zu MCI und AD kann nicht allein auf die fortschreitende kognitive Beeinträchtigung zurückgeführt werden, sondern kann teilweise auch altersbedingt sein. Wobei sich der Altersunterschied auf wenige Jahre beschränkt.

In unserer Kohorte sind die Bildungsjahre bei MCI etwas kürzer als bei CU und SCD. AD-Probanden haben die kürzeste Bildungszeit. Längere Bildungszeiten sind als protektiver Faktor bei der Alzheimererkrankung bekannt (Evans et al., 2003, Sando et al., 2008, Manly et al., 2022, Gaugler J, 2024), weshalb dieser demographische Unterschied ebenfalls als Kovariable mit einbezogen werden muss.

Eine Bedingung für die Diagnose MCI ist, dass kognitive Beeinträchtigungen in objektiven Tests nachweisbar sind. Wie zu erwarten, schneiden die Diagnosegruppen von MCI und AD signifikant schlechter in den neuropsychologischen Tests MMSE, CDR-SOB und PACCC5 ab. Die Gruppe mit SCD erreicht noch Werte im Normbereich, allerdings zeigen sich im Gruppenvergleich bereits subtile Unterschiede zwischen CU und SCD. Dies stärkt die These, dass SCD ein eigenes Stadium der kognitiven Einschränkung ist.

Das Apoe4-Gen ist ein Risikofaktor für die Alzheimererkrankung (Saunders et al., 1993, Evans et al., 2003, Bertram and Tanzi, 2008, Bettens et al., 2013). Dass der Anteil an Probanden, die genetisch mindestens ein Apoe4-Allel tragen, in der DELCODE-Kohorte von CU über SCD und MCI zu AD zunimmt, ist erklärbar, wenn man den Amyloid-Status mit einbezieht: Hier zeigt sich, dass der Anteil an Amyloid-Positiven in den Diagnosegruppen von CU über SCD und MCI zu AD ebenfalls zunimmt.

Es ist bekannt, dass CSF-A $\beta$ 40 nicht geeignet für die Alzheimerdiagnostik ist (Olsson et al., 2016). In unserer Kohorte zeigte sich dementsprechend kein signifikanter Unterschied des CSF-A $\beta$ 40 zwischen den Diagnosegruppen. Eine erniedrigte Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 hingegen wird als Marker der Amyloid-Pathologie bei der Alzheimerdiagnostik eingesetzt (Jack et al., 2016). In unserer Kohorte erreicht die Gruppe mit SCD eine ähnliche Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 wie die Gruppe mit CU. Dagegen sind MCI und AD deutlich erniedrigt. Jansen et al. konnten in einer Metaanalyse vergleichbare Ergebnisse finden (Jansen et al., 2015), was zeigt, dass die Amyloid-Pathologie bei SCD noch nicht weit fortgeschritten ist.

CSF-total-Tau, ein Marker für Neurodegeneration, steigt erst bei MCI und erhöht sich nochmals bei AD. CSF-pTau181, ein Marker für Tau-Pathologie, steigt ebenfalls erst signifikant bei MCI und steigt weiter bei AD. Interessant ist, dass sich die CSF-pTau181-Konzentrationen zwischen CU und SCD nicht signifikant unterscheiden, während Plasma-pTau181 signifikante Unterschiede zeigt. Auch in vorherigen Studien der DELCODE Kohorte zeigten sowohl CSF-pTau181 als

auch Plasma-total-Tau keinen signifikanten Unterschied zwischen SCD und CU (Müller et al., 2017). In Zusammenschau verhält sich die Diagnosegruppe SCD weder wie die Diagnosegruppe CU, noch wie die Diagnosegruppe MCI bezüglich der CSF-total-Tau-, CSF-pTau181- und Plasma-pTau181-Konzentrationen, was weiter stützt, dass SCD ein eigenes Krankheitsstadium ist.

Zusammenfassend stützen die Ergebnisse die bisherige Annahme, dass SCD ein eigenständiges Stadium der Alzheimererkrankung bildet. Plasma-pTau181 ist ein geeigneter Biomarker in diesem Krankheitsstadium, denn der Plasma-pTau181-Wert trennt alle Diagnosegruppen signifikant voneinander. Allerdings könnten sowohl das Alter als auch die Bildungszeit Einfluss auf die signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Plasma-pTau181-Werts haben.

## **4.2 Querschnittsanalyse von Plasma-pTau181 zum Zeitpunkt der Studienaufnahme mit Fokus auf SCD**

### ***4.2.1 Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme unterscheiden sich die Stadien der kognitiven Beeinträchtigung signifikant bezüglich des Plasma-pTau181-Werts***

Plasma-pTau181 unterscheidet sich bei Studienaufnahme signifikant zwischen allen Diagnosegruppen und steigt mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung. Dies deckt sich mit anderen großen Studien (Janelidze et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Simrén et al., 2021, Karikari et al., 2021, Moscoso et al., 2021, Gerards et al., 2022, Ingannato et al., 2024). Bereits CU und SCD, sowie SCD und MCI unterscheiden sich signifikant, was SCD als eigenständige Diagnosegruppe bestätigt und Plasma-pTau181 als Biomarker in frühen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung bestärkt.

Zu erwähnen ist, dass teilweise kleine, aber signifikante Altersunterschiede zwischen den Gruppen vorlagen. Da pTau181 mit dem Alter steigt (Suárez-Calvet et al., 2020, Brickman et al., 2021, Mielke et al., 2022), kann dies kleine Verzerrungen bezüglich des Plasma-pTau181-Werts bedingt haben. Allerdings zeigten sich auch im longitudinalen Verlauf der Plasma-pTau181-Werte mittels LMEM eine Tendenz von höheren Plasma-pTau181-Werten bei zunehmender kognitiver Beeinträchtigung (siehe Abbildung 18). Diese Daten sind nach Alter

und Geschlecht korrigiert (Mengel et al., 2025), was stärker für einen Gruppeneffekt als eine Verzerrung durch das Alter spricht.

#### **4.2.2 Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme ermöglicht der Plasma-pTau181-Wert die Identifikation von Personen im Alzheimer-Kontinuum**

Die Plasma-pTau181-Werte sind bei Studienaufnahme bei Amyloid-Positiven (= Personen im Alzheimer-Kontinuum) höher als bei Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe. Damit ermöglicht der Plasma-pTau181-Wert die Identifikation von Personen im Alzheimer-Kontinuums bereits zum Zeitpunkt der Studienaufnahme. Bei SCD und MCI ist der Unterschied signifikant, bei CU allerdings noch nicht. Amyloid-Positive mit SCD erreichen ähnliche Plasma-pTau181-Konzentrationen wie Amyloid-Positive mit MCI, aber unterscheiden sich signifikant von Amyloid-Positiven mit CU. Auch in einer chinesischen Kohorte unterschieden sich die Plasma-pTau181-Konzentrationen von Amyloid-Positiven mit SCD signifikant von Amyloid-Negativen mit SCD, allerdings konnten sie im Gegensatz zu unserer Kohorte keinen signifikanten Unterschied zwischen Amyloid-Positiven mit CU und Amyloid-Positiven mit SCD finden (Shao et al., 2024). Dies bestärkt Plasma-pTau181 als signifikanten Marker der präklinischen Alzheimererkrankung. In weiteren vorhergehenden Studien konnten signifikant höhere Plasma-pTau181-Werte bei Amyloid-Positiven als bei Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe gefunden werden (Karikari et al., 2020, Karikari et al., 2021, Mielke et al., 2021, Chatterjee et al., 2022, Giacomucci et al., 2023, Cano et al., 2024, Shao et al., 2024).

Demographisch zeigen sich in der DELCODE-Kohorte bei der Auswertung nach CSF-Amyloidstatus folgende signifikante Unterschiede:

Bei SCD und MCI sind Amyloid-Positive signifikant älter als Amyloid-Negative der gleichen Diagnosegruppe. Da pTau181 auch bei Gesunden mit dem Alter vermehrt anfällt (Suárez-Calvet et al., 2020, Brickman et al., 2021, Mielke et al., 2022), muss das Alter als Kovariable mitbedacht werden. Die Altersunterschiede betragen aber nur wenige Jahre. Zudem zeigen sich auch im longitudinalen Verlauf der Plasma-pTau181-Werte mittels LMEM höhere Plasma-pTau181-

Werte bei Amyloid-Positiven als bei Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe (siehe Abbildung 18). Diese Daten sind nach Alter und Geschlecht korrigiert (Mengel et al., 2025), was stärker für einen Gruppeneffekt als eine Verzerrung durch das Alter spricht.

Bei den Bildungsjahren zeigt sich insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen, allerdings finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Amyloid-Positiven und Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe, weshalb davon auszugehen ist, dass es zu keinen Verzerrungen zwischen Amyloid-Positiven und Amyloid-Negativen aufgrund der Bildungszeit gekommen ist.

Bei den neuropsychologischen Tests MMSE, CDR-SOB und PACC5 erzielten Amyloid-Positive mit SCD oder MCI lediglich beim PACC5 signifikant schlechtere Ergebnisse als Amyloid-Negative der gleichen Diagnosegruppe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der PACC5 besonders sensitiv in frühen Stadien von Demenzerkrankungen ist (Papp et al., 2017).

Das Apoe4-Gen ist ein Risikofaktor für die Alzheimererkrankung (Saunders et al., 1993, Evans et al., 2003, Bertram and Tanzi, 2008, Bettens et al., 2013). Deshalb ist es schlüssig, dass der Anteil an Probanden mit Apoe4-Allel deutlich höher in den Amyloid-positiven Untergruppen ist.

CSF-A $\beta$ 40 ist nicht geeignet für die Alzheimerdiagnostik (Olsson et al., 2016). Dementsprechend zeigte sich bei CSF-A $\beta$ 40 in unserer Kohorte auch unterteilt nach CSF-Amyloidstatus kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen. Eine erniedrigte Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 hingegen ist als Marker der Amyloid-Pathologie geeignet für die Diagnostik der Alzheimererkrankung (Jack et al., 2016). Dies erklärt, warum sich Amyloid-Positive und Amyloid-Negative innerhalb ihrer Diagnosegruppe mit einem hohen Signifikanzniveau bezüglich der Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 unterscheiden. Interessanterweise erreichten Amyloid-Positive mit SCD eine ähnliche Ratio CSF-A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 wie Amyloid-Positive mit CU, wohingegen sich Amyloid-Positive mit MCI signifikant von Amyloid-Positiven mit SCD oder AD unterscheiden. Dies

könnte aufzeigen, dass die Amyloid-Pathologie bei SCD gerade erst begonnen hat, bei MCI fortschreitet und im AD-Stadium am weitesten fortgeschritten ist.

Sowohl CSF-total-Tau, ein Marker für Neurodegeneration, als auch CSF-pTau181, ein Marker für Tau-Pathologie, zeigen erst ab SCD signifikante Unterschiede zwischen Amyloid-Positiven und Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe. Auffallend war zudem, dass sich Amyloid-Positive der Gruppe SCD bezüglich des CSF-pTau181-Werts weder signifikant von Amyloid-Positiven mit CU unterscheiden noch von Amyloid-Positiven mit MCI, während Plasma-pTau181 einen signifikanten Unterschied zwischen Amyloid-Positiven mit CU und Amyloid-Positiven mit SCD aufweist. Plasma-pTau181 scheint demnach ein früherer Marker als CSF-pTau181 zu sein und eignet sich besser für die Diagnostik in präklinischen Stadien.

#### ***4.2.3 Plasma-pTau181 ist ein geeigneter blutbasierter Biomarker in präklinischen Stadien der Alzheimererkrankung, insbesondere bei SCD***

Zusammenfassend stützen auch diese Ergebnisse die Hypothese, dass SCD ein eigenständiges Krankheitsstadium der frühen Alzheimererkrankung bildet und Plasma-pTau-181 bei SCD als diagnostischer und prognostischer Biomarker eingesetzt werden kann.

Definitionsgemäß finden sich klinisch anhand objektiver neuropsychologischer Tests keine Unterschiede zwischen CU und SCD (Jessen et al., 2014), wohl aber zwischen SCD und MCI oder MCI und AD (Albert et al., 2011, McKhann et al., 2011). Weshalb neuropsychologische Tests nicht für die Unterscheidung zwischen CU und SCD geeignet sind.

Andere Arbeiten konnten zeigen, dass Plasma-pTau181 spezifisch für die Alzheimererkrankung ist und die Alzheimererkrankung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen unterscheiden kann (Karikari et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Leuzy et al., 2022). CSF-pTau181 und Plasma-pTau181 sind ähnlich bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit, wobei Plasma-pTau181 weniger invasiv ist als CSF-pTau181 (Karikari et al., 2021, Cano et al., 2024).

Unsere Ergebnisse bestätigen andere Studien, in welchen signifikant höhere Plasma-pTau181-Werte bei Amyloid-Positiven als bei Amyloid-Negativen der gleichen Diagnosegruppe gefunden werden konnten (Karikari et al., 2020, Karikari et al., 2021, Mielke et al., 2021, Chatterjee et al., 2022, Giacomucci et al., 2023, Cano et al., 2024, Shao et al., 2024). Bisher finden sich noch wenige Studien, die die Amyloid-Positivität bei SCD mit CU oder MCI vergleichen, wie in unserer Arbeit (Huang et al., 2022, Giacomucci et al., 2023, Cano et al., 2024, Shao et al., 2024).

### **4.3 Longitudinale Entwicklung von Plasma-pTau181 und Prognose des kognitiven Outcomes mit Fokus auf SCD**

#### ***4.3.1 Es finden sich longitudinale Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien bezüglich des Verlaufs der Plasma-pTau181-Werte, insbesondere bei Amyloid-Positiven mit SCD***

In dieser Arbeit stiegen die Plasma-pTau181-Werte im longitudinalen Verlauf bei allen Diagnosegruppen, aber bei Amyloid-Positiven stärker als bei Amyloid-Negativen (Mengel et al., 2025). Der stärkste Anstieg zeigte sich bei Amyloid-Positiven mit SCD (Mengel et al., 2025). Der longitudinale Verlauf der Plasma-pTau181-Werte unterscheidet sich deutlich zwischen Amyloid-Positiven mit SCD und Amyloid-Positiven mit CU. Dies bestärkt SCD als eigenes Krankheitsstadium, in welchem auf molekularer Ebene bereits Veränderungen anhand des Plasma-pTau181-Werts messbar sind.

Dass Plasma-pTau181 im longitudinalen Verlauf bei allen Gruppen ansteigt, ist erklärbar dadurch, dass pTau181 mit dem Alter vermehrt anfällt (Suárez-Calvet et al., 2020, Brickman et al., 2021, Mielke et al., 2022, Sarto et al., 2024). Amyloid-Positive steigen stärker als Amyloid-Negative, weil pTau181 spezifisch bei der Alzheimererkrankung ansteigt (Karikari et al., 2020, Suárez-Calvet et al., 2020, Thijssen et al., 2020, Leuzy et al., 2022, Mielke et al., 2022, Sarto et al., 2024).

In der chinesischen Kohorte von Shao et al. stieg Plasma-pTau181 ebenfalls am stärksten bei Amyloid-Positiven mit SCD (Shao et al., 2024). Auch bei Thomas et al. stieg im Verlauf von vier Jahren Plasma-pTau181 bei SCD steiler als bei

CU und MCI (Thomas et al., 2021). Interessanterweise stieg hier jedoch gegensätzlich zu den anderen Ergebnissen vor allem die Amyloid-negative SCD-Gruppe (Thomas et al., 2021). Sonst finden sich bisher kaum longitudinale Plasma-pTau181 Daten bei SCD im Vergleich zu CU oder MCI. Simrén et al. konnten einen Anstieg der Plasma-pTau181-Werte im longitudinalen Verlauf bei MCI und AD zeigen, wobei der Anstieg bei AD stärker war als bei MCI (Simrén et al., 2021).

#### ***4.3.2 Baseline-Plasma-pTau181-Werte können das spätere kognitive Outcome bei Probanden mit SCD prognostizieren***

Im Verlauf von sechs Jahren zeigte sich in dieser Arbeit, dass höhere Baseline-Plasma-pTau181-Werte mit einem stärkeren kognitiven Abbau anhand des PACC5-Scores einhergingen (Mengel et al., 2025). Besonders bei Amyloid-Positiven mit SCD oder MCI konnten hohe Plasma-pTau181-Werte Probanden mit raschem Abfall des PACC5-Scores identifizieren (Mengel et al., 2025).

Karikari et al konnten 2020 eine Korrelation zwischen dem Plasma-pTau181-Wert und dem kognitiven Outcome nach einem Jahr mittels MMSE-Score finden (Karikari et al., 2020). Dies konnte ebenfalls von Thijssen et al. und Simrén et al. bestätigt werden, auch hier zeigten Probanden mit höheren Baseline-Plasma-pTau181-Werten einen stärkeren Abfall des MMSE-Scores (Simrén et al., 2021, Thijssen et al., 2020). Bei einer koreanischen Kohorte zeigten erhöhte Plasma-pTau181-Werte ebenfalls einen stärkeren kognitiven Abbau anhand des MMSE-Scores und des Seoul Verbal Learning Test - delayed recall (Hong et al., 2025).

Die Daten dieser Arbeit in Zusammenschau mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten bestätigen, dass in Kombination mit dem CSF-Amyloidstatus und dem Stadium der kognitiven Beeinträchtigung Plasma-pTau181 als prognostischer Marker bezüglich des späteren kognitiven Outcomes anhand des PACC5-Scores eingesetzt werden kann (Mengel et al., 2025).

## **4.4 Korrelation pTau181-Konzentration im Plasma und CSF**

### ***4.4.1 Die pTau181-Konzentration im Plasma und im CSF korreliert moderat positiv***

In dieser Arbeit zeigte sich eine signifikante, moderat positive Korrelation zwischen der pTau181-Konzentration im Plasma und im CSF, welche auch von anderen Arbeitsgruppen gefunden werden konnte (Janelidze et al., 2020, Karikari et al., 2020, Giacomucci et al., 2023). Die Plasma-pTau181-Konzentration spiegelt somit zu einem gewissen Grad die CSF-pTau181-Konzentration wider. Womöglich haben aber andere Faktoren außerhalb des zentralen Nervensystems einen Einfluss auf die Plasma-pTau181-Konzentration (Janelidze et al., 2020).

## **4.5 Stärken und Limitationen**

### ***4.5.1 Stärken***

Eine Stärke dieser Arbeit ist die Größe und das Design der Studienkohorte mit besonderem Fokus auf die präklinischen Stadien, wodurch eine Differenzierung von CU zu SCD möglich ist. Die Kohortengröße ermöglicht eine gute Repräsentation der Zielpopulation und differenzierte Subanalysen mit mehreren Untergruppen. Durch das multizentrische Design wird das Risiko für standortspezifischen Bias verringert und die Robustheit der Ergebnisse gestärkt. Ausreißer fallen bei diesem Studiendesign weniger ins Gewicht und Zufallsbefunde werden unwahrscheinlicher.

Ein Hauptziel der DELCODE-Studie ist das bessere Verständnis der Vorstufen der Alzheimer Demenz, weshalb bei der Rekrutierung darauf geachtet wurde, eine große Untergruppe mit SCD zusammenzustellen (Jessen et al., 2018). Hiermit steigt die Wahrscheinlichkeit im longitudinalen Verlauf, bei einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmenden einen Krankheitsprogress beobachten zu können.

Die Datensätze der DELCODE-Kohorte bieten einen reichen Umfang an und sind gut gepflegt, sodass ausreichend Daten für Subgruppenanalysen zur Verfügung

stehen. Außerdem ermöglicht das longitudinale Design, subtile Veränderungen über die Zeit hinweg erfassen zu können.

#### **4.5.2 Limitationen**

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Gruppenunterschiede untersucht. Hiervon lassen sich keine direkten Aussagen für Individuen ableiten, wie dies in der Anwendung im klinischen Alltag stattfindet.

Die Ergebnisse sind nur begrenzt generalisierbar. Aufgrund der Rekrutierung über Gedächtnisambulanzen ist die DELCODE-Kohorte nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung. Allerdings wurde hierdurch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass bei SCD ein Krankheitsprogress stattfindet. Da nachgewiesen ist, dass Patienten mit SCD, die aufgrund ihrer subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen Hilfe in Gedächtnisambulanzen oder ähnlichen Einrichtungen suchen, ein höheres Risiko für einen Krankheitsprogress aufweisen (Snitz et al., 2018, Jessen et al., 2020).

Eine weitere Limitation ist, dass nur von etwa der Hälfte der Probanden Liquordaten verfügbar waren. Dennoch ist die Untergruppe mit 400 Probanden eine der größten Kohorten mit longitudinalen Liquor- und Plasmadaten für pTau181 und Fokus auf die präklinischen Stadien.

Die Korrelation zwischen pTau181 im Liquor und im Plasma erfolgte ausschließlich mit n=47 Liquor-Plasma-Paaren. Um hier eine größere Aussagekraft zu erreichen, sollte die Korrelation mit einem größeren Stichprobenumfang durchgeführt werden.

Im Verlauf der Messungen traten technische Störungen am SIMOA-HD-X-Analyzer® auf, weshalb die Plasmaproben von drei Messtagen nicht auswertbar waren. In der Anwendung im klinischen Alltag sind Probenverluste in diesem Umfang nicht tragbar, weshalb das Gerät hinsichtlich der Fehleranfälligkeit noch weiter verbessert werden sollte.

#### **4.6 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich Plasma-pTau181 als Biomarker in der präklinischen Alzheimererkrankung eignet. Wobei davon auszugehen ist,

dass Plasma-pTau181 nicht als alleiniger Biomarker eingesetzt werden wird, sondern vielmehr in Zusammenschau mit einer Vielzahl weiterer Biomarker der ATN(IVS)-Klassifikation (wie Amyloid-PET, A $\beta$ 42/40, pTau217, NfL, Tau-PET, ...) (Jack Jr. et al., 2024, Palmqvist et al., 2025), um belastbare Aussagen für die Diagnostik, das Monitoring und die Prognostik der Alzheimererkrankung treffen zu können. Die verschiedenen Biomarker spiegeln unterschiedliche Prozesse der Alzheimererkrankung wider (Ashton et al., 2022b, Sarto et al., 2024) und ergänzen sich in der Zusammenschau. Auch für die verschiedenen pTau-Fragmente wird diskutiert, dass sie unterschiedliche Mechanismen und Zeitpunkte der Alzheimererkrankung erfassen (Ashton et al., 2022b, Lantero-Rodriguez et al., 2024, Sarto et al., 2024). So steigt beispielsweise Plasma-pTau231 sehr früh (Ashton et al., 2022a), während N-terminales-Tau spät ansteigt und besonders gut mit der Tau-Pathologie korreliert (Lantero-Rodriguez et al., 2024).

Longitudinal wurde in dieser Arbeit der Verlauf von sechs Jahren beobachtet. Im weiteren Verlauf der DELCODE-Studie wird es interessant sein, ob sich in einer erneuten Analyse der Daten noch tiefere Einblicke in langfristige Trends und Entwicklungen zeigen.

Spannend ist es in der Zukunft andere Plasma-pTau-Formen, wie beispielsweise Plasma-pTau217, in der DELCODE-Kohorte zu untersuchen und zu vergleichen, ob diese ähnliche oder bessere Ergebnisse in der Diagnostik und Prognostik der Alzheimererkrankung erreichen als Plasma-pTau181. Besonders da in einem Vergleich gezeigt wurde, dass die diagnostische Genauigkeit von Plasma-pTau217 die von Plasma-pTau181 übersteigt (Janelidze et al., 2023).

Da unsere Studienkohorte hauptsächlich über Gedächtnisambulanzen rekrutiert wurde und die Ergebnisse nur eingeschränkt generalisierbar sind, wäre es interessant, ob sich ähnliche Ergebnisse mit Plasma-pTau181 Messungen und Untersuchung der Kognition im longitudinalen Verlauf bei einer Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung erzielen lassen.

Um Plasma-pTau181 nicht nur in der Forschung, sondern auch im klinischen Alltag einsetzen zu können und präzisere, personalisierte Interpretationen für

einen Patienten zu ermöglichen, ist es zukünftig außerdem notwendig, individuelle Unterschiede und Entwicklungen zu modellieren, statt Gruppenvergleiche wie in dieser Arbeit zu testen.

## **5 Zusammenfassung**

Diese Arbeit untersucht pTau181 als Biomarker im Blutplasma, um zu erschließen, ob der Marker Probanden mit SCD von gesunden Probanden unterscheiden kann. Außerdem stellt sich die Frage, ob Plasma-pTau181 als prognostischer Marker im SCD-Stadium für den weiteren Krankheitsverlauf geeignet ist.

Plasma-pTau181 soll zukünftig in der Diagnostik der präklinischen Alzheimererkrankung eingesetzt werden, da bisherige Alzheimerdiagnostik vorwiegend auf klinischen Tests und Biomarkern, wie PET-Scans oder Liquoranalysen, besteht. Diese sind teuer, zeitintensiv oder invasiv. Deshalb müssen günstigere und leichter verfügbare Biomarker gefunden werden, zum Beispiel in Form von Bluttests.

### **5.1 Methoden**

Blutplasmaprobe von CU, SCD, MCI und AD Probanden der DELCODE-Kohorte wurden mit dem pTau-181 Advantage V2 Assay Kit (Quanterix®) am SIMOA-HD-X-Analyzer® gemessen. Die Daten wurden als Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der Studienaufnahme sowie longitudinal im Verlauf von sechs Jahren analysiert. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme wurden von n=844 Probanden demographische Unterschiede und Unterschiede bezüglich des Plasma-pTau181-Werts zwischen den Stadien der kognitiven Beeinträchtigung und zusätzlich nach Amyloidstatus von n=398 Probanden betrachtet. Longitudinal wurde der Verlauf von Plasma-pTau181, sowie das kognitive Outcome anhand des PACC5-Scores ausgewertet.

### **5.2 Ergebnisse**

Die Plasma-pTau181-Konzentration stieg signifikant mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung. Demographisch stieg das Alter signifikant von Diagnosegruppe zu Diagnosegruppe und MCI und AD erreichten kürzere Bildungszeiten als CU und SCD. Amyloid-Positive erreichten höhere Plasma-pTau181-Werte als Amyloid-Negative der gleichen Diagnosegruppe.

Im Verlauf von sechs Jahren zeigten Amyloid-Positive mit SCD den stärksten Anstieg im Verlauf des Plasma-pTau181-Werts. Amyloid-Positive mit SCD oder

MCI fielen stärker ab im PACC5-Score als Amyloid-Negative der gleichen Diagnosegruppe. Es zeigte sich, dass höhere Baseline-Plasma-pTau181-Werte mit einem stärkeren kognitiven Abbau einhergingen. Bei Amyloid-Positiven mit SCD oder MCI konnten hohe Baseline-Plasma-pTau181-Werte Probanden mit rasch fortschreitendem Krankheitsverlauf identifizieren.

### **5.3 Diskussion**

Unsere Ergebnisse bestärken SCD als eigenständiges Stadium der kognitiven Beeinträchtigung und zeigen, dass Plasma-pTau181 die verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung, sowie Personen im Alzheimer-Kontinuum von solchen mit anderen Demenzformen unterscheidet. Longitudinal können Baseline-Plasma-pTau181-Werte das spätere kognitive Outcome prognostizieren.

### **5.4 Fazit**

Plasma-pTau181 eignet sich als blutbasierter Biomarker in der präklinischen Alzheimerdiagnostik.

## 6 Literaturverzeichnis

- ALBERT, M. S., DEKOSKY, S. T., DICKSON, D., DUBOIS, B., FELDMAN, H. H., FOX, N. C., GAMST, A., HOLTZMAN, D. M., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., SNYDER, P. J., CARRILLO, M. C., THIES, B. & PHELPS, C. H. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-9.
- ALONSO VILATELA, M. E., LÓPEZ-LÓPEZ, M. & YESCAS-GÓMEZ, P. 2012. Genetics of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 43, 622-631.
- ANTONIONI, A., RAHO, E. M., MANZOLI, L., KOCH, G., FLACCO, M. E. & DI LORENZO, F. 2025. Blood phosphorylated Tau181 reliably differentiates amyloid-positive from amyloid-negative subjects in the Alzheimer's disease continuum: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 17, e70068.
- ASHTON, N. J., BENEDET, A. L., PASCOAL, T. A., KARIKARI, T. K., LANTERO-RODRIGUEZ, J., BRUM, W. S., MATHOTAARACHCHI, S., THERRIault, J., SAVARD, M., CHAMOUN, M., STOOPS, E., FRANCOIS, C., VANMECHELEN, E., GAUTHIER, S., ZIMMER, E. R., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & ROSA-NETO, P. 2022a. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease. *eBioMedicine*, 76, 103836.
- ASHTON, N. J., JANELIDZE, S., MATTSSON-CARLGREN, N., BINETTE, A. P., STRANDBERG, O., BRUM, W. S., KARIKARI, T. K., GONZÁLEZ-ORTIZ, F., DI MOLFETTA, G., MEDA, F. J., JONAITIS, E. M., KOSCIK, R. L., CODY, K., BETTHAUSER, T. J., LI, Y., VANMECHELEN, E., PALMQVIST, S., STOMRUD, E., BATEMAN, R. J., ZETTERBERG, H., JOHNSON, S. C., BLENNOW, K. & HANSSON, O. 2022b. Differential roles of A $\beta$ 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nat Med*, 28, 2555-2562.
- ASHTON, N. J., PASCOAL, T. A., KARIKARI, T. K., BENEDET, A. L., LANTERO-RODRIGUEZ, J., BRINKMALM, G., SNELLMAN, A., SCHÖLL, M., TROAKES, C., HYE, A., GAUTHIER, S., VANMECHELEN, E., ZETTERBERG, H., ROSA-NETO, P. & BLENNOW, K. 2021. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*, 141, 709-724.
- BALASH, Y., MORDECHOVICH, M., SHABTAI, H., GILADI, N., GUREVICH, T. & KORCZYN, A. D. 2013. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*, 127, 344-50.
- BARTHÉLEMY, N. R., LI, Y., JOSEPH-MATHURIN, N., GORDON, B. A., HASSENSTAB, J., BENZINGER, T. L. S., BUCKLES, V., FAGAN, A. M., PERRIN, R. J., GOATE, A. M., MORRIS, J. C., KARCH, C. M., XIONG, C., ALLEGRI, R., MENDEZ, P. C., BERMAN, S. B., IKEUCHI, T., MORI, H., SHIMADA, H., SHOJI, M., SUZUKI, K., NOBLE, J., FARLOW, M.,

- CHHATWAL, J., GRAFF-RADFORD, N. R., SALLOWAY, S., SCHOFIELD, P. R., MASTERS, C. L., MARTINS, R. N., O'CONNOR, A., FOX, N. C., LEVIN, J., JUCKER, M., GABELLE, A., LEHMANN, S., SATO, C., BATEMAN, R. J., MCDADE, E., ALLEGRI, R., BATEMAN, R., BECHARA, J., BENZINGER, T., BERMAN, S., BODGE, C., BRANDON, S., BROOKS, W., BUCK, J., BUCKLES, V., CHEA, S., CHHATWAL, J., CHREM MENDEZ, P., CHUI, H., CINCO, J., CLIFFORD, J., CRUCHAGA, C., DONAHUE, T., DOUGLAS, J., EDIGO, N., EREKIN-TANER, N., FAGAN, A., FARLOW, M., FITZPATRICK, C., FLYNN, G., FOX, N., FRANKLIN, E., FUJII, H., GANT, C., GARDENER, S., GHETTI, B., GOATE, A., GOLDMAN, J., GORDON, B., GRAFF-RADFORD, N., GRAY, J., GROVES, A., HASSENSTAB, J., HOECHST-SWISHER, L., HOLTZMAN, D., HORNBECK, R., DIBARI, S. H., IKEUCHI, T., IKONOMOVIC, S., JEROME, G., JUCKER, M., KARCH, C., KASUGA, K., KAWARABAYASHI, T., KLUNK, W., KOEPPE, R., KUDER-BULETTA, E., LASKE, C., LEE, J.-H., LEVIN, J., MARTINS, R., MASON, N. S., MASTERS, C., MAUE-DREYFUS, D., MCDADE, E., MORI, H., MORRIS, J., et al. 2020. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 26, 398-407.
- BAYOUMY, S., VERBERK, I. M. W., DEN DULK, B., HUSSAINALI, Z., ZWAN, M., VAN DER FLIER, W. M., ASHTON, N. J., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., VANBRABANT, J., STOOPS, E., VANMECHELEN, E., DAGE, J. L. & TEUNISSEN, C. E. 2021. Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms P-tau181, P-tau217, and P-tau231. *Alzheimers Res Ther*, 13, 198.
- BERG, L., MILLER, J. P., STORANDT, M., DUCHEK, J., MORRIS, J. C., RUBIN, E. H., BURKE, W. J. & COBEN, L. A. 1988. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment. *Ann Neurol*, 23, 477-84.
- BERTRAM, L. & TANZI, R. E. 2008. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*, 9, 768-78.
- BETTENS, K., SLEEGERS, K. & VAN BROECKHOVEN, C. 2013. Genetic insights in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 12, 92-104.
- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95.
- BJERKE, M. & ENGELBORGH, S. 2018. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis*, 62, 1199-1209.
- BRAAK, H. & BRAAK, E. 1995. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16, 271-278.
- BRICKMAN, A. M., MANLY, J. J., HONIG, L. S., SANCHEZ, D., REYES-DUMEYER, D., LANTIGUA, R. A., LAO, P. J., STERN, Y., VONSATTEL, J. P., TEICH, A. F., AIREY, D. C., PROCTOR, N. K., DAGE, J. L. & MAYEUX, R. 2021. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. *Alzheimer's & Dementia*, 17, 1353-1364.

- BUERGER, K., EWERS, M., PIRTTILÄ, T., ZINKOWSKI, R., ALAFUZOFF, I., TEIPEL, S. J., DEBERNARDIS, J., KERKMAN, D., MCCULLOCH, C., SOININEN, H. & HAMPEL, H. 2006. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 3035-41.
- CANO, A., CAPDEVILA, M., PUERTA, R., ARRANZ, J., MONTREAL, L., DE ROJAS, I., GARCÍA-GONZÁLEZ, P., OLIVÉ, C., GARCÍA-GUTIÉRREZ, F., SOTOLONGO-GRAU, O., ORELLANA, A., AGUILERA, N., RAMIS, M., ROSENDE-ROCA, M., LLEÓ, A., FORTEA, J., TARTARI, J. P., LAFUENTE, A., VARGAS, L., PÉREZ-CORDÓN, A., MUÑOZ, N., SANABRIA, Á., ALEGRET, M., MORATÓ, X., TÁRRAGA, L., FERNÁNDEZ, V., MARQUIÉ, M., VALERO, S., ALCOLEA, D., BOADA, M. & RUIZ, A. 2024. Clinical value of plasma pTau181 to predict Alzheimer's disease pathology in a large real-world cohort of a memory clinic. *EBioMedicine*, 108, 105345.
- CHATTERJEE, P., PEDRINI, S., ASHTON, N. J., TEGG, M., GOOZEE, K., SINGH, A. K., KARIKARI, T. K., SIMRÉN, J., VANMECHELEN, E., ARMSTRONG, N. J., HONE, E., ASIH, P. R., TADDEI, K., DORÉ, V., VILLEMAGNE, V. L., SOHRABI, H. R., ZETTERBERG, H., MASTERS, C. L., BLENNOW, K. & MARTINS, R. N. 2022. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 18, 1141-1154.
- COMIJS, H. C., DEEG, D. J., DIK, M. G., TWISK, J. W. & JONKER, C. 2002. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *J Affect Disord*, 72, 157-65.
- CUMMINGS, J., OSSE, A. M. L., CAMMANN, D., POWELL, J. & CHEN, J. 2024. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*, 38, 5-22.
- DEVI, G. 2023. The tauopathies. *Handb Clin Neurol*, 196, 251-265.
- DREWES, G., EBNETH, A. & MANDELKOW, E. M. 1998. MAPs, MARKs and microtubule dynamics. *Trends Biochem Sci*, 23, 307-11.
- DUBOIS, B., VILLAIN, N., FRISONI, G. B., RABINOVICI, G. D., SABBAGH, M., CAPPA, S., BEJANIN, A., BOMBOIS, S., EPELBAUM, S., TEICHMANN, M., HABERT, M. O., NORDBERG, A., BLENNOW, K., GALASKO, D., STERN, Y., ROWE, C. C., SALLOWAY, S., SCHNEIDER, L. S., CUMMINGS, J. L. & FELDMAN, H. H. 2021. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*, 20, 484-496.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2025a. *EMA Webseite zu Kisunla* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla> [Accessed 09.10.2025].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2025b. *EMA Webseite zu Leqembi* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi> [Accessed 09.10.2025].

- EVANS, D. A., BENNETT, D. A., WILSON, R. S., BIENIAS, J. L., MORRIS, M. C., SCHERR, P. A., HEBERT, L. E., AGGARWAL, N., BECKETT, L. A., JOGLEKAR, R., BERRY-KRAVIS, E. & SCHNEIDER, J. 2003. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. *Arch Neurol*, 60, 185-9.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- GAUGLER J, J. B., JOHNSON T, REIMER J, SCALES K, TOM S, WEUVE J, YE H J ET AL. 2024. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 20, 3708-3821.
- GERARDS, M., SCHILD, A. K., MEIBERTH, D., ROSTAMZADEH, A., VEHRESCHILD, J. J., WINGEN-HEIMANN, S., JOHANNIS, W., MARTINO ADAMI, P., ONUR, O. A., RAMIREZ, A., KARIKARI, T. K., ASHTON, N. J., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., MAIER, F. & JESSEN, F. 2022. Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 51, 182-192.
- GIACOMUCCI, G., MAZZEO, S., CRUCITTI, C., INGANNATO, A., BAGNOLI, S., PADIGLIONI, S., GALDO, G., EMILIANI, F., FRIGERIO, D., MOSCHINI, V., MORINELLI, C., SORBI, S., BESSI, V. & NACMIAS, B. 2023. Plasma p-tau181 as a promising non-invasive biomarker of Alzheimer's Disease pathology in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Neurol Sci*, 453, 120805.
- GORDON, B. A., BLAZEY, T. M., SU, Y., HARI-RAJ, A., DINCER, A., FLORES, S., CHRISTENSEN, J., MCDADE, E., WANG, G., XIONG, C., CAIRNS, N. J., HASSENSTAB, J., MARCUS, D. S., FAGAN, A. M., JACK, C. R., JR., HORNBECK, R. C., PAUMIER, K. L., ANCES, B. M., BERMAN, S. B., BRICKMAN, A. M., CASH, D. M., CHHATWAL, J. P., CORREIA, S., FÖRSTER, S., FOX, N. C., GRAFF-RADFORD, N. R., LA FOUGÈRE, C., LEVIN, J., MASTERS, C. L., ROSSOR, M. N., SALLOWAY, S., SAYKIN, A. J., SCHOFIELD, P. R., THOMPSON, P. M., WEINER, M. M., HOLTZMAN, D. M., RAICHLE, M. E., MORRIS, J. C., BATEMAN, R. J. & BENZINGER, T. L. S. 2018. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, 17, 241-250.
- GROBER, E., OCEPEK-WELIKSON, K. & TERESI, J. A. 2009. The free and cued selective reminding test: evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51, 266-282.
- GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K., QUINLAN, M., TUNG, Y. C., ZAIDI, M. S. & WISNIEWSKI, H. M. 1986a. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*, 261, 6084-9.
- GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K., TUNG, Y. C., QUINLAN, M., WISNIEWSKI, H. M. & BINDER, L. I. 1986b. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 4913-7.

- HAMPEL, H., CUMMINGS, J., BLENNOW, K., GAO, P., JACK, C. R. & VERGALLO, A. 2021. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nature Reviews Neurology*, 17, 580-589.
- HAMPEL, H., HU, Y., CUMMINGS, J., MATTKE, S., IWATSUBO, T., NAKAMURA, A., VELLAS, B., O'BRYANT, S., SHAW, L. M., CHO, M., BATRLA, R., VERGALLO, A., BLENNOW, K., DAGE, J. & SCHINDLER, S. E. 2023. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron*, 111, 2781-2799.
- HANGER, D. P., BYERS, H. L., WRAY, S., LEUNG, K. Y., SAXTON, M. J., SEEREERAM, A., REYNOLDS, C. H., WARD, M. A. & ANDERTON, B. H. 2007. Novel phosphorylation sites in tau from Alzheimer brain support a role for casein kinase 1 in disease pathogenesis. *J Biol Chem*, 282, 23645-54.
- HANSSON, O., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & DAGE, J. 2023. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nature Aging*, 3, 506-519.
- HANSSON, O., EDELMAYER, R. M., BOXER, A. L., CARRILLO, M. C., MIELKE, M. M., RABINOVICI, G. D., SALLOWAY, S., SPERLING, R., ZETTERBERG, H. & TEUNISSEN, C. E. 2022. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 18, 2669-2686.
- HARDY, J. A. & HIGGINS, G. A. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256, 184-5.
- HONG, Y. J., CHOI, S. H., KIM, S., JEONG, J. H., PARK, K. H., WANG, M. J., KANG, S. & YANG, D. W. 2025. Cognitive and neurodegenerative trajectories of subjective cognitive decline according to baseline biomarkers: Results of the CoSCo study. *Alzheimers Dement*, 21, e14473.
- HUANG, Y., LI, Y., XIE, F. & GUO, Q. 2022. Associations of plasma phosphorylated tau181 and neurofilament light chain with brain amyloid burden and cognition in objectively defined subtle cognitive decline patients. *CNS Neurosci Ther*, 28, 2195-2205.
- HUGHES, C. P., BERG, L., DANZIGER, W. L., COBEN, L. A. & MARTIN, R. L. 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-72.
- ICD-10-GM 2023. ICD-10-GM Version 2024, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 15. September 2023. 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).
- INGANNATO, A., BAGNOLI, S., MAZZEO, S., GIACOMUCCI, G., BESSI, V., FERRARI, C., SORBI, S. & NACMIAS, B. 2024. Plasma GFAP, NfL and pTau 181 detect preclinical stages of dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1375302.

- JACK, C. R., BENNETT, D. A., BLENNOW, K., CARRILLO, M. C., DUNN, B., HAEBERLEIN, S. B., HOLTZMAN, D. M., JAGUST, W., JESSEN, F., KARLAWISH, J., LIU, E., MOLINUEVO, J. L., MONTINE, T., PHELPS, C., RANKIN, K. P., ROWE, C. C., SCHELTENS, P., SIEMERS, E., SNYDER, H. M., SPERLING, R., ELLIOTT, C., MASLIAH, E., RYAN, L. & SILVERBERG, N. 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14, 535-562.
- JACK, C. R., JR., BENNETT, D. A., BLENNOW, K., CARRILLO, M. C., FELDMAN, H. H., FRISONI, G. B., HAMPEL, H., JAGUST, W. J., JOHNSON, K. A., KNOPMAN, D. S., PETERSEN, R. C., SCHELTENS, P., SPERLING, R. A. & DUBOIS, B. 2016. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87, 539-47.
- JACK, C. R., JR., KNOPMAN, D. S., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., WEINER, M. W., AISEN, P. S., SHAW, L. M., VEMURI, P., WISTE, H. J., WEIGAND, S. D., LESNICK, T. G., PANKRATZ, V. S., DONOHUE, M. C. & TROJANOWSKI, J. Q. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12, 207-16.
- JACK, C. R., JR., KNOPMAN, D. S., JAGUST, W. J., SHAW, L. M., AISEN, P. S., WEINER, M. W., PETERSEN, R. C. & TROJANOWSKI, J. Q. 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9, 119-28.
- JACK, C. R., SHIUNG, M. M., GUNTER, J. L., O'BRIEN, P. C., WEIGAND, S. D., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., CHA, R. H., TANGALOS, E. G. & PETERSEN, R. C. 2004. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62, 591-600.
- JACK JR., C. R., ANDREWS, J. S., BEACH, T. G., BURACCHIO, T., DUNN, B., GRAF, A., HANSSON, O., HO, C., JAGUST, W., MCDADE, E., MOLINUEVO, J. L., OKONKWO, O. C., PANI, L., RAFII, M. S., SCHELTENS, P., SIEMERS, E., SNYDER, H. M., SPERLING, R., TEUNISSEN, C. E. & CARRILLO, M. C. 2024. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20, 5143-5169.
- JANELIDZE, S., BALI, D., ASHTON, N. J., BARTHÉLEMY, N. R., VANBRABANT, J., STOOPS, E., VANMECHELEN, E., HE, Y., DOLADO, A. O., TRIANA-BALTZER, G., PONTECORVO, M. J., ZETTERBERG, H., KOLB, H., VANDIJCK, M., BLENNOW, K., BATEMAN, R. J. & HANSSON, O. 2023. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*, 146, 1592-1601.
- JANELIDZE, S., MATTSSON, N., PALMQVIST, S., SMITH, R., BEACH, T. G., SERRANO, G. E., CHAI, X., PROCTOR, N. K., EICHENLAUB, U., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., REIMAN, E. M., STOMRUD, E., DAGE, J. L. & HANSSON, O. 2020. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis,

neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*, 26, 379-386.

- JANSEN, W. J., OSSENKOPPELE, R., KNOL, D. L., TIJMS, B. M., SCHELTENS, P., VERHEY, F. R., VISSER, P. J., AALTEN, P., AARSLAND, D., ALCOLEA, D., ALEXANDER, M., ALMDAHL, I. S., ARNOLD, S. E., BALDEIRAS, I., BARTHEL, H., VAN BERCKEL, B. N., BIBEAU, K., BLENNOW, K., BROOKS, D. J., VAN BUCHEM, M. A., CAMUS, V., CAVEDO, E., CHEN, K., CHETELAT, G., COHEN, A. D., DRZEZGA, A., ENGELBORGHES, S., FAGAN, A. M., FLADBY, T., FLEISHER, A. S., VAN DER FLIER, W. M., FORD, L., FÖRSTER, S., FORTEA, J., FOSKETT, N., FREDERIKSEN, K. S., FREUND-LEVI, Y., FRISONI, G. B., FROELICH, L., GABRYELEWICZ, T., GILL, K. D., GKATZIMA, O., GÓMEZ-TORTOSA, E., GORDON, M. F., GRIMMER, T., HAMPEL, H., HAUSNER, L., HELLWIG, S., HERUKKA, S. K., HILDEBRANDT, H., ISHIHARA, L., IVANOIU, A., JAGUST, W. J., JOHANNSEN, P., KANDIMALLA, R., KAPAKI, E., KLIMKOWICZ-MROWIEC, A., KLUNK, W. E., KÖHLER, S., KOGLIN, N., KORNUBER, J., KRAMBERGER, M. G., VAN LAERE, K., LANDAU, S. M., LEE, D. Y., DE LEON, M., LISETTI, V., LLEÓ, A., MADSEN, K., MAIER, W., MARCUSSE, J., MATTSSON, N., DE MENDONÇA, A., MEULENBROEK, O., MEYER, P. T., MINTUN, M. A., MOK, V., MOLINUEVO, J. L., MØLLERGÅRD, H. M., MORRIS, J. C., MROCZKO, B., VAN DER MUSSELE, S., NA, D. L., NEWBERG, A., NORDBERG, A., NORDLUND, A., NOVAK, G. P., PARASKEVAS, G. P., PARNETTI, L., PERERA, G., PETERS, O., POPP, J., PRABHAKAR, S., RABINOVICI, G. D., RAMAKERS, I. H., RAMI, L., RESENDE DE OLIVEIRA, C., RINNE, J. O., RODRIGUE, K. M., RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, E., et al. 2015. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, 313, 1924-38.
- JANSSEN, O., JANSEN, W. J., VOS, S. J. B., BOADA, M., PARNETTI, L., GABRYELEWICZ, T., FLADBY, T., MOLINUEVO, J. L., VILLENEUVE, S., HORT, J., EPELBAUM, S., LLEO, A., ENGELBORGHES, S., VAN DER FLIER, W. M., LANDAU, S., POPP, J., WALLIN, A., SCHELTENS, P., RIKKERT, M. O., SNYDER, P. J., ROWE, C., CHETELAT, G., RUIZ, A., MARQUIE, M., CHIPI, E., WOLFSGRUBER, S., HENEKA, M., BOECKER, H., PETERS, O., JARHOLM, J., RAMI, L., TORT-MERINO, A., BINETTE, A. P., POIRIER, J., ROSA-NETO, P., CERMAN, J., DUBOIS, B., TEICHMANN, M., ALCOLEA, D., FORTEA, J., SANCHEZ-SAUDINOS, M. B., EBENAU, J., POCNET, C., ECKERSTROM, M., THOMPSON, L., VILLEMAGNE, V., BUCKLEY, R., BURNHAM, S., DELARUE, M., FREUND-LEVI, Y., WALLIN, A. K., RAMAKERS, I., TSOLAKI, M., SOININEN, H., HAMPEL, H., SPIRU, L., ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I., GROUP, F. S., GROUP, P.-A. R., TIJMS, B., OSSENKOPPELE, R., VERHEY, F. R. J., JESSEN, F. & VISSER, P. J. 2022. Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity. *Alzheimers Dement*, 18, 1832-1845.
- JESSEN, F., AMARIGLIO, R. E., BUCKLEY, R. F., VAN DER FLIER, W. M., HAN, Y., MOLINUEVO, J. L., RABIN, L., RENTZ, D. M., RODRIGUEZ-GOMEZ, O., SAYKIN, A. J., SIKKES, S. A. M., SMART, C. M.,

- WOLFSGRUBER, S. & WAGNER, M. 2020. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*, 19, 271-278.
- JESSEN, F., AMARIGLIO, R. E., VAN BOXTEL, M., BRETILER, M., CECCALDI, M., CHETELAT, G., DUBOIS, B., DUFOUIL, C., ELLIS, K. A., VAN DER FLIER, W. M., GLODZIK, L., VAN HARTEN, A. C., DE LEON, M. J., MCHUGH, P., MIELKE, M. M., MOLINUEVO, J. L., MOSCONI, L., OSORIO, R. S., PERROTIN, A., PETERSEN, R. C., RABIN, L. A., RAMI, L., REISBERG, B., RENTZ, D. M., SACHDEV, P. S., DE LA SAYETTE, V., SAYKIN, A. J., SCHELTENS, P., SHULMAN, M. B., SLAVIN, M. J., SPERLING, R. A., STEWART, R., USPENSKAYA, O., VELLAS, B., VISSER, P. J., WAGNER, M. & SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE INITIATIVE WORKING, G. 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10, 844-52.
- JESSEN, F., SPOTTKE, A., BOECKER, H., BROSSERON, F., BUERGER, K., CATAK, C., FLIESSBACH, K., FRANKE, C., FUENTES, M., HENEKA, M. T., JANOWITZ, D., KILIMANN, I., LASKE, C., MENNE, F., NESTOR, P., PETERS, O., PRILLER, J., PROSS, V., RAMIREZ, A., SCHNEIDER, A., SPECK, O., SPRUTH, E. J., TEIPEL, S., VUKOVICH, R., WESTERTEICHER, C., WILTFANG, J., WOLFSGRUBER, S., WAGNER, M. & DUZEL, E. 2018. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther*, 10, 15.
- KARIKARI, T. K., BENEDET, A. L., ASHTON, N. J., LANTERO RODRIGUEZ, J., SNELLMAN, A., SUÁREZ-CALVET, M., SAHA-CHAUDHURI, P., LUSSIER, F., KVARTSBERG, H., RIAL, A. M., PASCOAL, T. A., ANDREASSON, U., SCHÖLL, M., WEINER, M. W., ROSA-NETO, P., TROJANOWSKI, J. Q., SHAW, L. M., BLENNOW, K. & ZETTERBERG, H. 2021. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry*, 26, 429-442.
- KARIKARI, T. K., PASCOAL, T. A., ASHTON, N. J., JANELIDZE, S., BENEDET, A. L., RODRIGUEZ, J. L., CHAMOUN, M., SAVARD, M., KANG, M. S., THERRIault, J., SCHÖLL, M., MASSARWEH, G., SOUCY, J. P., HÖGLUND, K., BRINKMALM, G., MATTSSON, N., PALMQVIST, S., GAUTHIER, S., STOMRUD, E., ZETTERBERG, H., HANSSON, O., ROSA-NETO, P. & BLENNOW, K. 2020. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol*, 19, 422-433.
- LAFERLA, F. M., GREEN, K. N. & ODDO, S. 2007. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 8, 499-509.
- LANTERO-RODRIGUEZ, J., SALVADÓ, G., SNELLMAN, A., MONTOLIUGAYA, L., BRUM, W. S., BENEDET, A. L., MATTSSON-CARLGREN, N., TIDEMAN, P., JANELIDZE, S., PALMQVIST, S., STOMRUD, E., ASHTON, N. J., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & HANSSON, O. 2024. Plasma N-terminal containing tau fragments (NTA-tau): a biomarker of tau deposition in Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener*, 19, 19.

- LANTERO RODRIGUEZ, J., KARIKARI, T. K., SUÁREZ-CALVET, M., TROAKES, C., KING, A., EMERSIC, A., AARSLAND, D., HYE, A., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & ASHTON, N. J. 2020. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol*, 140, 267-278.
- LEUZY, A., CHIOTIS, K., HASSELBALCH, S. G., RINNE, J. O., DE MENDONÇA, A., OTTO, M., LLEÓ, A., CASTELO-BRANCO, M., SANTANA, I., JOHANSSON, J., ANDERL-STRAUB, S., VON ARNIM, C. A., BEER, A., BLESÁ, R., FORTEA, J., HERUKKA, S. K., PORTELIUS, E., PANNEE, J., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & NORDBERG, A. 2016. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  in a multicentre European memory clinic study. *Brain*, 139, 2540-53.
- LEUZY, A., MATSSON-CARLGREN, N., PALMQVIST, S., JANELIDZE, S., DAGE, J. L. & HANSSON, O. 2022. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, 14, e14408.
- MANDELKOW, E.-M. & MANDELKOW, E. 1998. Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8, 425-427.
- MANLY, J. J., JONES, R. N., LANGA, K. M., RYAN, L. H., LEVINE, D. A., MCCAMMON, R., HEERINGA, S. G. & WEIR, D. 2022. Estimating the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project. *JAMA Neurol*, 79, 1242-1249.
- MCCARRON, M., MCCALLION, P., REILLY, E., DUNNE, P., CARROLL, R. & MULRYAN, N. 2017. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 61, 843-852.
- MCKHANN, G. M., KNOPMAN, D. S., CHERTKOW, H., HYMAN, B. T., JACK, C. R., JR., 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, 263-9.
- MENGEL, D., SOTER, E., OTT, J. M., WACKER, M., LEYVA, A., PETERS, O., HELLMANN-REGEN, J., SCHNEIDER, L.-S., WANG, X., PRILLER, J., SPRUTH, E., ALTENSTEIN, S., SCHNEIDER, A., FLIESSBACH, K., WILTFANG, J., HANSEN, N., ROSTAMZADEH, A., DÜZEL, E., GLANZ, W., INCESÖY, E. I., BUERGER, K., JANOWITZ, D., EWERS, M., PERNECZKY, R., RAUCHMANN, B., TEIPEL, S., KILIMANN, I., LASKE, C., SODENKAMP, S., SPOTTKE, A., BRUSTKERN, J., BROSSERON, F., WAGNER, M., STARK, M., KLEINEIDAM, L., SHAO, K., LÜSEBRINK, F., YAKUPOV, R., SCHMID, M., HETZER, S., DECHENT, P., SCHEFFLER, K., BERRON, D., JESSEN, F. & SYNOFZIK, M. 2025. Blood biomarkers confirm subjective cognitive decline (SCD) as a distinct molecular and clinical stage within the NIA-AA framework of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 30, 3150-3159.

- MIELKE, M. M., DAGE, J. L., FRANK, R. D., ALGECIRAS-SCHIMNICH, A., KNOPMAN, D. S., LOWE, V. J., BU, G., VEMURI, P., GRAFF-RADFORD, J., JACK, C. R. & PETERSEN, R. C. 2022. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nature Medicine*, 28, 1398-1405.
- MIELKE, M. M., FRANK, R. D., DAGE, J. L., JEROMIN, A., ASHTON, N. J., BLENNOW, K., KARIKARI, T. K., VANMECHELEN, E., ZETTERBERG, H., ALGECIRAS-SCHIMNICH, A., KNOPMAN, D. S., LOWE, V., BU, G., VEMURI, P., GRAFF-RADFORD, J., JACK, C. R., JR. & PETERSEN, R. C. 2021. Comparison of Plasma Phosphorylated Tau Species With Amyloid and Tau Positron Emission Tomography, Neurodegeneration, Vascular Pathology, and Cognitive Outcomes. *JAMA Neurol*, 78, 1108-1117.
- MIELKE, M. M., HAGEN, C. E., WENNBERG, A. M. V., AIREY, D. C., SAVICA, R., KNOPMAN, D. S., MACHULDA, M. M., ROBERTS, R. O., JACK, C. R., JR., PETERSEN, R. C. & DAGE, J. L. 2017. Association of Plasma Total Tau Level With Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. *JAMA Neurol*, 74, 1073-1080.
- MITCHELL, A. J., BEAUMONT, H., FERGUSON, D., YADEGARFAR, M. & STUBBS, B. 2014. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scand*, 130, 439-51.
- MORRIS, J. C., HEYMAN, A., MOHS, R. C., HUGHES, J. P., VAN BELLE, G., FILLENBAUM, G., MELLITS, E. D. & CLARK, C. 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-65.
- MOSCOSO, A., GROTHE, M. J., ASHTON, N. J., KARIKARI, T. K., RODRIGUEZ, J. L., SNELLMAN, A., SUAREZ-CALVET, M., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., SCHOLL, M. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2021. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 144, 325-339.
- MOTTER, R., VIGO-PELFREY, C., KHOLODENKO, D., BARBOUR, R., JOHNSON-WOOD, K., GALASKO, D., CHANG, L., MILLER, B., CLARK, C., GREEN, R. & ET AL. 1995. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38, 643-8.
- MÜLLER, S., PREISCHE, O., GÖPFERT, J. C., YAÑEZ, V. A. C., JOOS, T. O., BOECKER, H., DÜZEL, E., FALKAI, P., PRILLER, J., BUERGER, K., CATAK, C., JANOWITZ, D., HENEKA, M. T., BROSSERON, F., NESTOR, P., PETERS, O., MENNE, F., SCHIPKE, C. G., SCHNEIDER, A., SPOTTKE, A., FLIEßBACH, K., KILIMANN, I., TEIPEL, S., WAGNER, M., WILTFANG, J., JESSEN, F. & LASKE, C. 2017. Tau plasma levels in subjective cognitive decline: Results from the DELCODE study. *Sci Rep*, 7, 9529.

- NIEMANTSVERDIET, E., OTTOY, J., SOMERS, C., DE ROECK, E., STRUYFS, H., SOETEWY, F., VERHAEGHE, J., VAN DEN BOSSCHE, T., VAN MOSSEVELDE, S., GOEMAN, J., DE DEYN, P. P., MARIËN, P., VERSIJPT, J., SLEEGERS, K., VAN BROECKHOVEN, C., WYFFELS, L., ALBERT, A., CEYSSENS, S., STROOBANTS, S., STAELENS, S., BJERKE, M. & ENGELBORGH, S. 2017. The Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis*, 60, 561-576.
- O'BRYANT, S. E., LACRITZ, L. H., HALL, J., WARING, S. C., CHAN, W., KHODR, Z. G., MASSMAN, P. J., HOBSON, V. & CULLUM, C. M. 2010. Validation of the New Interpretive Guidelines for the Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Score in the National Alzheimer's Coordinating Center Database. *Archives of Neurology*, 67, 746-749.
- OLSSON, B., LAUTNER, R., ANDREASSON, U., OHRFELT, A., PORTELIUS, E., BJERKE, M., HOLTTA, M., ROSEN, C., OLSSON, C., STROBEL, G., WU, E., DAKIN, K., PETZOLD, M., BLENNOW, K. & ZETTERBERG, H. 2016. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 15, 673-684.
- PALMQVIST, S., MATTSSON, N. & HANSSON, O. 2016. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- $\beta$  accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*, 139, 1226-36.
- PALMQVIST, S., WHITSON, H. E., ALLEN, L. A., SUAREZ-CALVET, M., GALASKO, D., KARIKARI, T. K., OKRAHVI, H. R., PACZYNSKI, M., SCHINDLER, S. E., TEUNISSEN, C. E., ZETTERBERG, H., CARRILLO, M. C., EDELMAYER, R. M., MAHINRAD, S., MCATEER, M. B., KAHALE, L. A., PAHLKE, S. & TAMPI, M. P. 2025. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimer's & Dementia*, 21, e70535.
- PAPP, K. V., RENTZ, D. M., ORLOVSKY, I., SPERLING, R. A. & MORMINO, E. C. 2017. Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3, 668-677.
- PETERSEN, R. C., LOPEZ, O., ARMSTRONG, M. J., GETCHIUS, T. S. D., GANGULI, M., GLOSS, D., GRONSETH, G. S., MARSON, D., PRINGSHEIM, T., DAY, G. S., SAGER, M., STEVENS, J. & RAE-GRANT, A. 2018. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90, 126-135.
- PIKE, K. E., CAVUOTO, M. G., LI, L., WRIGHT, B. J. & KINSELLA, G. J. 2022. Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychol Rev*, 32, 703-735.
- QUANTERIX® CORPORATION 2020. SIMOA HD-X Analyzer® User Guide Software version 3.1 (Windows 10) and Software Version 1.6.0 (Windows 7).

- QUANTERIX® CORPORATION 2022. Simoa® pTau-181 Advantage V2 Kit, Kit Instructions for HD-1/HD-X.
- ROSTAMZADEH, A., BOHR, L., WAGNER, M., BAETHGE, C. & JESSEN, F. 2022. Progression of Subjective Cognitive Decline to MCI or Dementia in Relation to Biomarkers for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Neurology*, 99, e1866-e1874.
- S3-LEITLINIE-DEMENZEN 2023. S3-Leitlinie Demenzen, Version 4.0. verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 22.08.2024: DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.).
- SANDO, S. B., MELQUIST, S., CANNON, A., HUTTON, M., SLETVOLD, O., SALTVEDT, I., WHITE, L. R., LYDERSEN, S. & AASLY, J. 2008. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 1156-62.
- SARTO, J., ESTELLER-GAUXAX, D., TORT-MERINO, A., GUILLÉN, N., PÉREZ-MILLAN, A., FALGÀS, N., BORREGO-ÉCIJA, S., FERNÁNDEZ-VILLULLAS, G., BOSCH, B., JUNCÀ-PARELLA, J., ANTONELL, A., NARANJO, L., RUIZ-GARCÍA, R., AUGÉ, J. M., SÁNCHEZ-VALLE, R., LLADÓ, A. & BALASA, M. 2024. Impact of demographics and comorbid conditions on plasma biomarkers concentrations and their diagnostic accuracy in a memory clinic cohort. *Journal of Neurology*, 271, 1973-1984.
- SAUNDERS, A. M., STRITTMATTER, W. J., SCHMECHEL, D., GEORGE-HYSLOP, P. H., PERICAK-VANCE, M. A., JOO, S. H., ROSI, B. L., GUSELLA, J. F., CRAPPER-MACLACHLAN, D. R., ALBERTS, M. J. & ET AL. 1993. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 1467-72.
- SCHILD, A.-K., MEIBERTH, D., FROMMANN, I., WAGNER, M., BELZ, M., BARTELS, C. & E.V., D. N. G. 2023. Neuropsychologische Demenzdiagnostik: Umfrage zum klinischen Standardvorgehen im Rahmen des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 34, 183-202.
- SCHINDLER, S. E., BOLLINGER, J. G., OVOD, V., MAWUENYEGA, K. G., LI, Y., GORDON, B. A., HOLTZMAN, D. M., MORRIS, J. C., BENZINGER, T. L. S., XIONG, C., FAGAN, A. M. & BATEMAN, R. J. 2019. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, 93, e1647-e1659.
- SCHMID, N. S., EHRENSPERGER, M. M., BERRES, M., BECK, I. R. & MONSCH, A. U. 2014. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 4, 322-34.
- SELKOE, D. J. & HARDY, J. 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 8, 595-608.
- SHANKAR, G. M., LI, S., MEHTA, T. H., GARCIA-MUNOZ, A., SHEPARDSON, N. E., SMITH, I., BRETT, F. M., FARRELL, M. A., ROWAN, M. J., LEMERE, C. A., REGAN, C. M., WALSH, D. M., SABATINI, B. L. & SELKOE, D. J. 2008. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 14, 837-42.

- SHAO, K., KUHN, E., HU, X., YAN, S., CHEN, Z., HE, B., JIANG, X., LI, R., WANG, X., WEI, M., WEI, Y., YANG, J., YU, X., ZHANG, M., ZHANG, L., LU, J., WAGNER, M., HAN, Y. & GROUP, S. S. 2024. Plasma ptau181 levels at baseline and over time according to amyloid status and SCD in SILCODE cognitively unimpaired older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 20, e091100.
- SIMRÉN, J., LEUZY, A., KARIKARI, T. K., HYE, A., BENEDET, A. L., LANTERO-RODRIGUEZ, J., MATTSSON-CARLGREN, N., SCHÖLL, M., MECOCCI, P., VELLAS, B., TSOLAKI, M., KLOSZEWSKA, I., SOININEN, H., LOVESTONE, S., AARSLAND, D., HANSSON, O., ROSA-NETO, P., WESTMAN, E., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & ASHTON, N. J. 2021. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*.
- SLOT, R. E. R., SIKKES, S. A. M., BERKHOF, J., BRODATY, H., BUCKLEY, R., CAVEDO, E., DARDIOTIS, E., GUILLO-BENAROUS, F., HAMPEL, H., KOCHAN, N. A., LISTA, S., LUCK, T., MARUFF, P., MOLINUEVO, J. L., KORNUBER, J., REISBERG, B., RIEDEL-HELLER, S. G., RISACHER, S. L., ROEHR, S., SACHDEV, P. S., SCARMEAS, N., SCHELTENS, P., SHULMAN, M. B., SAYKIN, A. J., VERFAILLIE, S. C. J., VISSER, P. J., VOS, S. J. B., WAGNER, M., WOLFSGRUBER, S., JESSEN, F., BOADA, M., DE DEYN, P. P., JONES, R., FRISONI, G., SPIRU, L., NOBILI, F., FREUND-LEVI, Y., SOININEN, H., VERHEY, F., WALLIN, Å. K., TOUCHON, J., RIKKERT, M. O., RIGAUD, A.-S., BULLOCK, R., TSOLAKI, M., VELLAS, B., WILCOCK, G., HAMPEL, H., FROELICH, L., BAKARDJIAN, H., BENALI, H., BERTIN, H., BONHEUR, J., BOUKADIDA, L., BOUKERROU, N., CAVEDO, E., CHIESA, P., COLLIOT, O., DUBOIS, B., DUBOIS, M., EPELBAUM, S., GAGLIARDI, G., GENTHON, R., HABERT, M.-O., HAMPEL, H., HOUOT, M., KAS, A., LAMARI, F., LEVY, M., LISTA, S., METZINGER, C., MOCHEL, F., NYASSE, F., POISSON, C., POTIER, M.-C., REVILLON, M., SANTOS, A., ANDRADE, K. S., SOLE, M., SURTEE, M., THIEBAUD DE SCHOTTEN, M., VERGALLO, A., YOUNSI, N. & VAN DER FLIER, W. M. 2019. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 15, 465-476.
- SNITZ, B. E., WANG, T., CLOONAN, Y. K., JACOBSEN, E., CHANG, C. H., HUGHES, T. F., KAMBOH, M. I. & GANGULI, M. 2018. Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimers Dement*, 14, 734-742.
- SPERLING, R. A., AISEN, P. S., BECKETT, L. A., BENNETT, D. A., CRAFT, S., FAGAN, A. M., IWATSUBO, T., JACK, C. R., KAYE, J., MONTINE, T. J., PARK, D. C., REIMAN, E. M., ROWE, C. C., SIEMERS, E., STERN, Y., YAFFE, K., CARRILLO, M. C., THIES, B., MORRISON-BOGORAD, M., WAGSTER, M. V. & PHELPS, C. H. 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 280-292.

- STROZYK, D., BLENNOW, K., WHITE, L. R. & LAUNER, L. J. 2003. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, 60, 652-6.
- STRUYFS, H., NIEMANTSVERDIET, E., GOOSSENS, J., FRANSEN, E., MARTIN, J. J., DE DEYN, P. P. & ENGELBORGH, S. 2015. Cerebrospinal Fluid P-Tau181P: Biomarker for Improved Differential Dementia Diagnosis. *Front Neurol*, 6, 138.
- SUÁREZ-CALVET, M., KARIKARI, T. K., ASHTON, N. J., LANTERO RODRÍGUEZ, J., MILÀ-ALOMÀ, M., GISPERT, J. D., SALVADÓ, G., MINGUILLON, C., FAURIA, K., SHEKARI, M., GRAU-RIVERA, O., ARENAZA-URQUIJO, E. M., SALA-VILA, A., SÁNCHEZ-BENAVIDES, G., GONZÁLEZ-DE-ECHÁVARRI, J. M., KOLLMORGEN, G., STOOPS, E., VANMECHELEN, E., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. & MOLINUEVO, J. L. 2020. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A $\beta$  pathology are detected. *EMBO Mol Med*, 12, e12921.
- TATEBE, H., KASAI, T., OHMACHI, T., KISHI, Y., KAKEYA, T., WARAGAI, M., KONDO, M., ALLSOP, D. & TOKUDA, T. 2017. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*, 12, 63.
- TEIPEL, S. J., DYRBA, M., BALLARINI, T., BROSSERON, F., BRUNO, D., BUERGER, K., COSMA, N. C., DECHENT, P., DOBISCH, L., DÜZEL, E., EWERS, M., FLIESSBACH, K., HAYNES, J. D., JANOWITZ, D., KILIMANN, I., LASKE, C., MAIER, F., METZGER, C. D., MUNK, M. H., PETERS, O., POMARA, N., PREIS, L., PRILLER, J., RAMÍREZ, A., ROY, N., SCHEFFLER, K., SCHNEIDER, A., SCHOTT, B. H., SPOTTKE, A., SPRUTH, E. J., WAGNER, M., WILTFANG, J., JESSEN, F. & HENEKA, M. T. 2022. Association of Cholinergic Basal Forebrain Volume and Functional Connectivity with Markers of Inflammatory Response in the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis*, 85, 1267-1282.
- TEUNISSEN, C. E., VERBERK, I. M. W., THIJSSSEN, E. H., VERMUNT, L., HANSSON, O., ZETTERBERG, H., VAN DER FLIER, W. M., MIELKE, M. M. & DEL CAMPO, M. 2022. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*, 21, 66-77.
- THIJSSSEN, E. H., LA JOIE, R., WOLF, A., STROM, A., WANG, P., IACCARINO, L., BOURAKOVA, V., COBIGO, Y., HEUER, H., SPINA, S., VANDEVREDE, L., CHAI, X., PROCTOR, N. K., AIREY, D. C., SHCHERBININ, S., DUGGAN EVANS, C., SIMS, J. R., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., KARYDAS, A. M., TEUNISSEN, C. E., KRAMER, J. H., GRINBERG, L. T., SEELEY, W. W., ROSEN, H., BOEVE, B. F., MILLER, B. L., RABINOVICI, G. D., DAGE, J. L., ROJAS, J. C., BOXER, A. L., ADVANCING, R. & TREATMENT FOR FRONTOTEMPORAL LOBAR DEGENERATION, I. 2020. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*, 26, 387-397.

- THOMAS, K. R., BANGEN, K. J., EDMONDS, E. C., WEIGAND, A. J., WALKER, K. S., BONDI, M. W. & GALASKO, D. R. 2021. Objective subtle cognitive decline and plasma phosphorylated tau181: Early markers of Alzheimer's disease-related declines. *Alzheimers Dement (Amst)*, 13, e12238.
- TISSOT, C., THERRIAULT, J., KUNACH, P., L BENEDET, A., PASCOAL, T. A., ASHTON, N. J., KARIKARI, T. K., SERVAES, S., LUSSIER, F. Z., CHAMOUN, M., TUDORASCU, D. L., STEVENSON, J., RAHMOUNI, N., POLTRONETTI, N. M., PALLEN, V., BEZGIN, G., KANG, M. S., MATHOTAARACHCHI, S. S., WANG, Y.-T., FERNANDEZ ARIAS, J., FERREIRA, P. C. L., FERRARI-SOUZA, J. P., VANMECHELEN, E., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., GAUTHIER, S. & ROSA-NETO, P. 2022. Comparing tau status determined via plasma pTau181, pTau231 and [18F]MK6240 tau-PET. *eBioMedicine*, 76, 103837.
- VERLINDEN, V. J. A., VAN DER GEEST, J. N., DE BRUIJN, R., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, P. J. & IKRAM, M. A. 2016. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement*, 12, 144-153.
- VERMUNT, L., SIKKES, S. A. M., VAN DEN HOUT, A., HANDELS, R., BOS, I., VAN DER FLIER, W. M., KERN, S., OUSSET, P.-J., MARUFF, P., SKOOG, I., VERHEY, F. R. J., FREUND-LEVI, Y., TSOLAKI, M., WALLIN, Å. K., OLDE RIKKERT, M., SOININEN, H., SPIRU, L., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., SCHELTENS, P., MUNIZ-TERRERA, G., VISSER, P. J., INITIATIVE, F. T. A. D. N., GROUP, A. R. & GROUPS, I. D. S. 2019. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia*, 15, 888-898.
- VILLEMAGNE, V. L., BURNHAM, S., BOURGEAT, P., BROWN, B., ELLIS, K. A., SALVADO, O., SZOEKE, C., MACAULAY, S. L., MARTINS, R., MARUFF, P., AMES, D., ROWE, C. C., MASTERS, C. L., AUSTRALIAN IMAGING, B. & LIFESTYLE RESEARCH, G. 2013. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 12, 357-67.
- WECHSLER, D. 1981. WAIS-R: Manual: Wechsler adult intelligence scale-revised. (No Title).
- WECHSLER, D. 1987. Wechsler memory scale-revised. *Psychological Corporation*.
- WEGMANN, S., BIERNAT, J. & MANDELKOW, E. 2021. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 69, 131-138.
- WESSELING, H., MAIR, W., KUMAR, M., SCHLAFFNER, C. N., TANG, S., BEEREPOOT, P., FATOU, B., GUISE, A. J., CHENG, L., TAKEDA, S., MUNTEL, J., ROTUNNO, M. S., DUJARDIN, S., DAVIES, P., KOSIK, K. S., MILLER, B. L., BERRETTA, S., HEDREEN, J. C., GRINBERG, L. T., SEELEY, W. W., HYMAN, B. T., STEEN, H. & STEEN, J. A. 2020. Tau PTM Profiles Identify Patient Heterogeneity and Stages of Alzheimer's Disease. *Cell*, 183, 1699-1713.e13.
- WILSON, D. H., RISSIN, D. M., KAN, C. W., FOURNIER, D. R., PIECH, T., CAMPBELL, T. G., MEYER, R. E., FISHBURN, M. W., CABRERA, C.,

- PATEL, P. P., FREW, E., CHEN, Y., CHANG, L., FERRELL, E. P., VON EINEM, V., MCGUIGAN, W., REINHARDT, M., SAYER, H., VIELSACK, C. & DUFFY, D. C. 2016. The Simoa HD-1 Analyzer: A Novel Fully Automated Digital Immunoassay Analyzer with Single-Molecule Sensitivity and Multiplexing. *J Lab Autom*, 21, 533-47.
- WINBLAD, B., AMOUYEL, P., ANDRIEU, S., BALLARD, C., BRAYNE, C., BRODATY, H., CEDAZO-MINGUEZ, A., DUBOIS, B., EDVARDSSON, D., FELDMAN, H., FRATIGLIONI, L., FRISONI, G. B., GAUTHIER, S., GEORGES, J., GRAFF, C., IQBAL, K., JESSEN, F., JOHANSSON, G., JÖNSSON, L., KIVIPELTO, M., KNAPP, M., MANGIALASCHE, F., MELIS, R., NORDBERG, A., RIKKERT, M. O., QIU, C., SAKMAR, T. P., SCHELTENS, P., SCHNEIDER, L. S., SPERLING, R., TJERNBERG, L. O., WALDEMAR, G., WIMO, A. & ZETTERBERG, H. 2016. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15, 455-532.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Matthis Synofzik durchgeführt.

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

Die Verwaltung und Organisation der Proben, sowie die Planung und Vorbereitung der Messungen wurde selbstständig durch mich durchgeführt. Die Messungen wurden von Alejandra Leyva (technische Assistentin) mit Unterstützung von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung für die Querschnittsanalyse zu Studienaufnahme erfolgte nach Anleitung durch Dr. David Mengel eigenständig durch mich. Die statistische Auswertung der longitudinalen Daten erfolgte durch Dr. David Mengel.

Stellenweise wurde das KI-gestützte Sprachmodell ChatGPT (Versionen: GPT-3.5 (2022) und GPT-5 Mini (2025); OpenAI; San Francisco, USA) genutzt zur Orthografie und Sprachglättung. Ich versichere, dass ich mich dem generativen KI-Tool lediglich als Hilfsmittel bedient habe und in der vorliegenden Arbeit mein gestalterischer Einfluss überwiegt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.10.2025

Ester Soter

## 8 Publikationsverzeichnis

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

MENGEL, D., SOTER, E., OTT, J. M., WACKER, M., LEYVA, A., PETERS, O., HELLMANN-REGEN, J., SCHNEIDER, L.-S., WANG, X., PRILLER, J., SPRUTH, E., ALTENSTEIN, S., SCHNEIDER, A., FLIESSBACH, K., WILTFANG, J., HANSEN, N., ROSTAMZADEH, A., DÜZEL, E., GLANZ, W., INCESYOY, E. I., BUERGER, K., JANOWITZ, D., EWERS, M., PERNECZKY, R., RAUCHMANN, B., TEIPEL, S., KILIMANN, I., LASKE, C., SODENKAMP, S., SPOTTKE, A., BRUSTKERN, J., BROSSERON, F., WAGNER, M., STARK, M., KLEINEIDAM, L., SHAO, K., LÜSEBRINK, F., YAKUPOV, R., SCHMID, M., HETZER, S., DECHENT, P., SCHEFFLER, K., BERRON, D., JESSEN, F. & SYNOFZIK, M. 2025. Blood biomarkers confirm subjective cognitive decline (SCD) as a distinct molecular and clinical stage within the NIA-AA framework of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 30, 3150-3159.

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Matthis Synofzik, für seine wissenschaftliche Begleitung und die Möglichkeit, wertvolle Einblicke in die Forschung und die Arbeit als Clinician Scientist zu gewinnen.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer, Dr. David Mengel, für seine geduldige Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und seine Bereitschaft, mich in jeder Phase der Arbeit zu begleiten, besonders danken.

Alejandra Leyva, Selina Reich und Julia Ott gilt mein tiefster Dank für die hervorragende Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projekts, sowie Madeleine Wacker, Vaibhavi Kadam und Kalaivani Manibarathi für die herzliche Aufnahme in die Laborgruppe.

Schließlich möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner danken, die mir während der Promotionszeit stets den Rücken gestärkt haben.

# 10 Anhang

## 10.1 Beispiel Layout Messtag

DELCODE run 1076 pTau Messtag\_15  
 Date: 03/08/2021  
 Box(es): 00197093 & 00100392; CSF\_00207053  
 Subjects: 389 to 390, 395 to 408, 412 to 413  
 Kit Lot Number: 502613  
 Batch ID 21

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	A-S1	G-S9	390 FUP1	396 FUP1	397 FUP3	399 FUP1	401 BL	402 FUP2	405 BL	406 FUP3	408 FUP1	413 FUP1
B	A-S2	Kit control 1	395 BL	396 FUP2	398 BL	399 FUP2	401 FUP1	402 FUP3	405 FUP1	406 FUP4	408 FUP2	413 FUP2
C	A-S3	Kit control 2	395 FUP1	396 FUP3	398 FUP1	400 BL	401 FUP2	402 FUP4	405 FUP2	407 BL	408 FUP3	413 FUP3
D	B-S4	Control 1 12/2020	395 FUP2	396 FUP4	398 FUP2	400 FUP1	401 FUP3	403 BL	405 FUP3	407 FUP1	408 FUP4	413 FUP4
E	C-S5	Control 2 12/2020	395 FUP3	396 FUP5	398 FUP3	400 FUP2	401 FUP4	403 FUP1	405 FUP4	407 FUP2	408 FUP5	402 BL CSF
F	D-S6	389 BL	395 FUP4	397 BL	398 FUP4	400 FUP3	401 FUP5	403 FUP3	406 BL	407 FUP3	412 BL	402 FUP2 CSF
G	E-S7	389 FUP1	395 FUP5	397 FUP1	398 FUP5	400 FUP4	402 BL	404 BL	406 FUP1	407 FUP4	412 FUP1	Control 1 12/2020
H	F-S8	390 BL	396 BL	397 FUP2	399 BL	400 FUP5	402 FUP1	404 FUP3	406 FUP2	408 BL	412 FUP2	Control 2 12/2020

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	A-S1	G-S9	RC00029572	179956092	RC00516005	RC00224433	163943814	RC00143579	179955329	RC00222670	179954758	180034822
B	A-S2	Kit control 1	163943837	180120540	163944221	RC00406447	179956198	RC00222562	179986246	RC00516124	180119974	RC00143911
C	A-S3	Kit control 2	180044892	RC00145427	179953797	163944233	180046822	RC00405256	RC00036317	179954950	RC00141796	RC00288406
D	B-S4	Control 1 12/2020	180216444	RC00222414	180136006	180048838	180179495	179921542	RC00223145	179984710	RC00222075	RC00508053
E	C-S5	Control 2 12/2020	RC00137269	RC00406326	RC00135607	180213670	RC00037856	RC00036370	RC00508036	RC00135106	RC00515742	179921883
F	D-S6	RC00038746	RC00221537	179985472	RC00222698	RC00137040	RC00406749	RC00405276	179955046	RC00222961	RC00135189	RC00191940
G	E-S7	RC00223385	RC00406534	RC00139373	RC00402472	RC00038676	179921926	179984518	180034054	RC00515746	RC00222830	Control 1 12/2020
H	F-S8	179934878	163944666	RC00221722	RC00135696	RC00402400	180033958	RC00516048	RC00135377	163945025	RC00515761	Control 2 12/2020

calibrator
controls 1:4
plasma 1:4
CSF 1:4

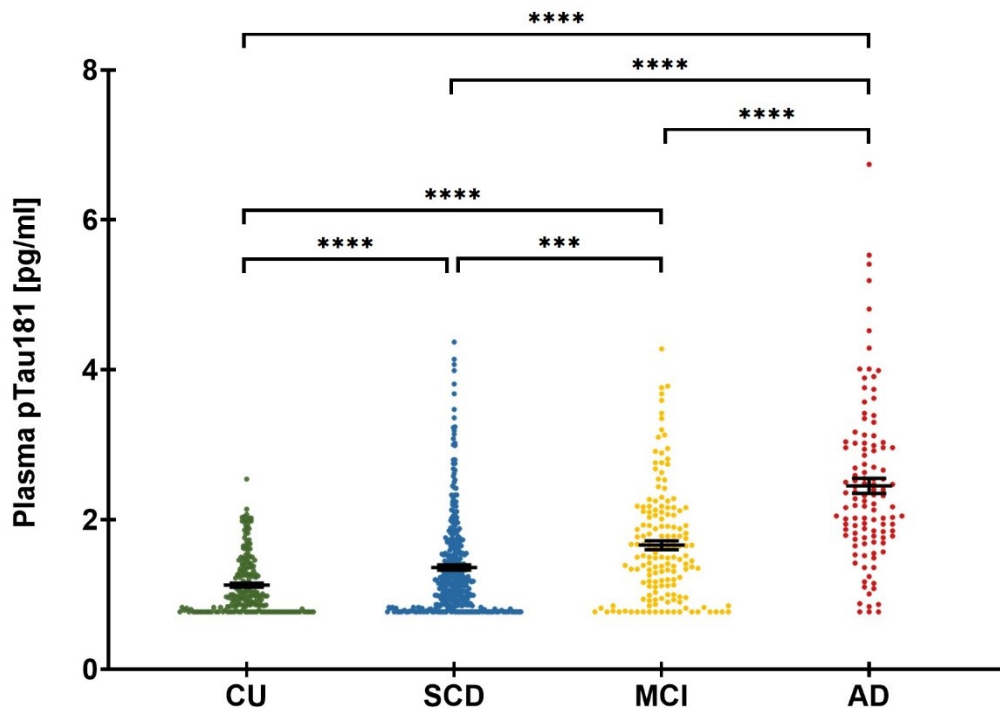
dilution by Simoa-HiD-X

### Anlage 1: Beispiellayout eines Messtags anhand von Messtag 15

Im oberen Drittel sind organisatorische Daten der Messungen notiert. Im mittleren Drittel sind tabellarisch die Probanden-ID jeder einzelnen Probe mit eindeutig zuzuordnender Position auf der 96-well-Platte bei der Messung dargestellt. Im unteren Drittel sind die Tube-IDs ebenfalls mit eindeutig zuzuordnender Position angegeben. Am unteren Rand gibt eine Legende die Art von Probe, sowie den Verdünnungsfaktor an.

Die Einteilung der Proben erfolgte unter Berücksichtigung, dass alle longitudinalen Plasma- und CSF-Proben eines Probanden an einem Messtag gemessen wurden.

## 10.2 Sensitivitätsanalyse

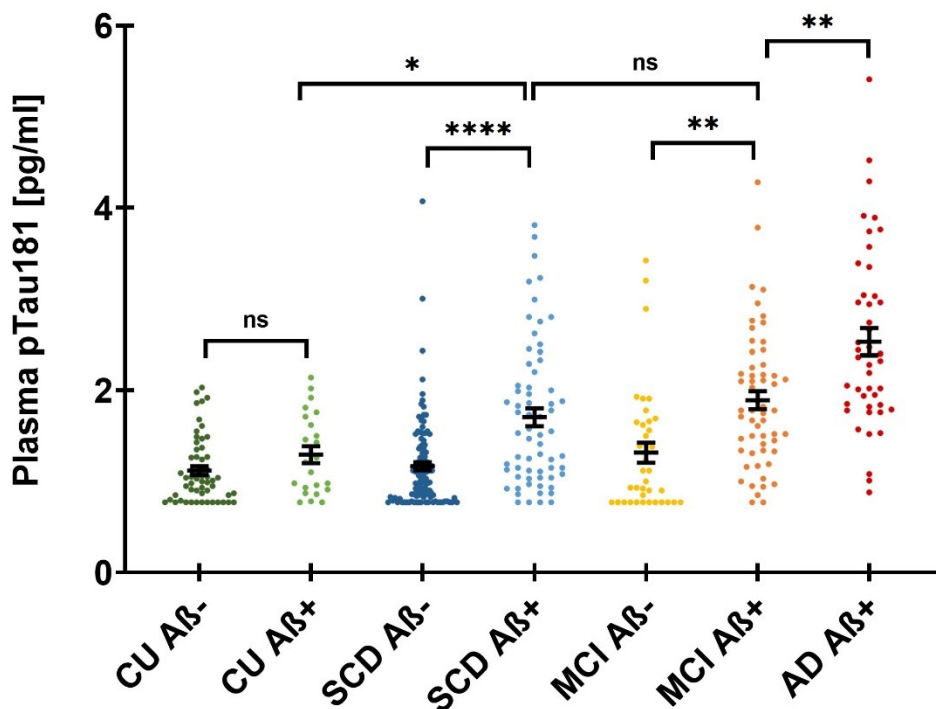


### Anlage 2: Sensitivitätsanalyse Baseline Plasma pTau181-Konzentration nach Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=844 Probanden

Auf der x-Achse sind die Stadien der kognitiven Beeinträchtigung (CU, SCD, MCI, AD) aufgetragen, auf der y-Achse die Plasma-pTau181-Konzentration in pg/ml. Plasma-pTau181-Werte unter dem niedrigsten LLoQ < 0,772 pg/ml wurden dem LLoQ gleichgesetzt. Eingezeichnet sind Mittelwert und Standardfehler (CU: n=207, mean=1,13 pg/ml, SEM=0,03 pg/ml. SCD: n=365, mean=1,36 pg/ml, SEM=0,03 pg/ml. MCI: n=159, mean=1,66 pg/ml, SEM=0,06 pg/ml. AD: n=113, mean=2,45 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml). Mithilfe von Welch-ANOVA und anschließendem Games-Howell's-Test wurden signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen festgestellt (SCD vs. MCI p=0,0001; alle anderen Gruppenvergleiche p<0,0001).

In CU, SCD und MCI zeigten sich minimal höhere Mittelwerte als in Abbildung 15. Die Signifikanz der Gruppenvergleiche blieb gleich.

Die Sensitivitätsanalyse zeigte keinen bemerkenswerten Unterschied im Vergleich zur ursprünglichen Analyse. Um einen Bias zugunsten höherer Plasma-pTau181-Werte zu vermeiden, wurden die ursprünglichen Plasma-pTau181-Werte beibehalten.



**Anlage 3: Sensitivitätsanalyse Baseline Plasma-pTau181-Konzentration nach CSF-Amyloidstatus und Stadium der kognitiven Beeinträchtigung von n=398 Probanden**

Auf der x-Achse sind die Diagnosegruppen unterteilt nach CSF-Amyloidstatus (CU A $\beta$ -, CU A $\beta$ +, SCD A $\beta$ -, SCD A $\beta$ +, MCI A $\beta$ -, MCI A $\beta$ +, AD A $\beta$ +) aufgetragen, auf der y-Achse die Plasma-pTau181-Konzentration in pg/ml. Plasma-pTau181-Werte unter dem niedrigsten LLoQ < 0,772 pg/ml wurden dem LLoQ gleichgesetzt. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert und den Standardfehler. (CU A $\beta$ -: n=56, mean=1,12 pg/ml, SEM=0,05 pg/ml. CU A $\beta$ +: n=23, mean=1,29 pg/ml, SEM=0,09 pg/ml. SCD A $\beta$  -: n=115, mean=1,17 pg/ml, SEM=0,04 pg/ml. SCD A $\beta$  +: n=65, mean=1,71 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml. MCI A $\beta$  -: n=38, mean=1,31 pg/ml, SEM=0,11 pg/ml. MCI A $\beta$  +: n=57, mean=1,89 pg/ml, SEM=0,10 pg/ml. AD A $\beta$  +: n=44, mean=2,53 pg/ml, SEM=0,15 pg/ml). Gruppenunterschiede wurden mittels Welch-ANOVA und Dunnetts T3 Test untersucht: ns (nicht signifikant), \* (p<0.05), \*\* (p<0.01), \*\*\*\* (p<0,0001) (CU A $\beta$ - vs. CU A $\beta$ + p=0,4639. CU A $\beta$ + vs. SCD A $\beta$ + p=0,0180. SCD A $\beta$ - vs. SCD A $\beta$ + p<0,0001. SCD A $\beta$ + vs. MCI A $\beta$ + p=0,6878. MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + p=0,0012. MCI A $\beta$ + vs. AD A $\beta$ + p=0,0034.). Der positive Amyloidstatus ist definiert, wenn die Ratio des CSF-A $\beta$ 42/40 < 0,08 liegt. Es ist erkennbar, dass die Werte unterhalb des LLoQs größtenteils aus den Amyloid-negativen Gruppen stammten. In diesen Gruppen zeigten sich nun minimal höhere Mittelwerte als in Abbildung 17. Die Signifikanz der Gruppenvergleiche blieb nahezu gleich. Ausschließlich der Unterschied zwischen MCI A $\beta$ - vs. MCI A $\beta$ + erreichte einen Signifikanzpunkt weniger. Die Sensitivitätsanalyse zeigte keinen bemerkenswerten Unterschied im Vergleich zur ursprünglichen Analyse. Um einen Bias zugunsten höherer Plasma-pTau181-Werte zu vermeiden, wurden die ursprünglichen Plasma-pTau181-Werte beibehalten.