

Diplomarbeit

**Untersuchung des Serum-Neurofilaments bei Patientinnen und Patienten
mit Karpaltunnelsyndrom**

eingereicht von

Luca-Jerome Lange

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine Neurologie

unter der Anleitung der Betreuer

Prim. PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA

Assoz.Prof. PD Dr. Michael Khalil, PhD

Graz, 20.08.25

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 20.08.25

Luca-Jerome Lange eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich meiner Mutter danken, die mir immer half, sei es mit Ratschlägen oder einfach nur, indem sie mir zuhörte. Darüber hinaus opferte sie sehr viel, um mir diese Chance zu ermöglichen. Ohne sie wäre es nicht möglich gewesen, dafür werde ich ihr für immer dankbar sein.

Auch meinem Bruder David möchte ich danken, da er stets half, wenn Unterstützung nötig war und es ihm nicht zu schade war, auch lange Strecken für mich zu fahren.

Bei beiden möchte ich mich nochmals besonders für die Urlaube und die Unterstützung während des Studiums bedanken.

An dritter Stelle möchte ich meiner Freundin Christina danken; sie motivierte mich und stand mir während des Großteils meines Studiums, sowohl in guten als auch in schwierigen Phasen, zur Seite. Sie half mir durch ihren Input sowie ihren Glauben an mich – dafür danke ich ihr von Herzen!

Ich möchte auch meinen Betreuern Prim. PD Dr. Thomas Seifert-Held und Assoz.Prof. PD Dr. Michael Khalil für ihre Geduld und rasche sowie liebevolle Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Assoz. Prof. PD. Dr. Martin Helmut Stradner, Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, für die Bereitstellung der Kohorte.

Zuletzt möchte ich mich bei mir selbst bzw. meinem früheren Ich bedanken, das nie aufgab und sich immer durchsetzte, selbst als ich nicht an mich glaubte. Ich habe oft an diesen Moment gedacht und ihn für unerreichbar gehalten.

„This is your Eden. There is no paradise for you to escape to. What you’ll find... What’s there... Is just... A battlefield.“ — Guts, *Berserk*, Band 16 (Lost Children Arc)

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Das Karpaltunnelsyndrom (CTS) ist das weltweit häufigste periphere Nerveneinklemmungssyndrom. Die Symptome entstehen durch die Kompression des N. medianus, was zu einer Degeneration des Nerven führen kann. Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL) sind Biomarker für Neurodegeneration und werden insbesondere bei der Diagnose von Multipler Sklerose (MS) verwendet, können aber auch bei anderen zentralnervösen Erkrankungen erhöht sein. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob bei PatientInnen mit Medianusnervdegeneration erhöhte sNfL-Werte vorliegen, was die Spezifität von sNfL als Biomarker in Frage stellen könnte.

Materialien und Methoden

In diese Studie wurden 135 PatientInnen eingeschlossen, die zwischen März 2010 und Dezember 2011 einer klinischen und neurophysiologischen Untersuchung unterzogen wurden, mit einer Nachuntersuchung nach 3 Monaten. Die sNfL-Werte wurden mit der Single-Molecule-Array (SiMoA)-Methode gemessen. Die Degeneration des N. medianus wurde anhand der neurophysiologischen CTS-Kriterien überprüft: (1) distale motorische Latenz (DML) $\geq 4,2$ ms und (2) ein Unterschied von mehr als 10 m/s zwischen den Nervenleitgeschwindigkeiten des N. radialis und des N. medianus.

Quantitative Vergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem t-Test durchgeführt. Für Korrelationen kamen der Spearman-Rangkorrelations- oder der Pearson-Korrelation-Test zum Einsatz. Zur Validierung der Ergebnisse wurden hierarchische lineare und binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die binäre Regression wurde verwendet, um zu prüfen, ob sNfL die Entstehung von CTS vorhersagen kann. Darüber hinaus wurden die Amplituden des N. medianus (AMP) in Beziehung zu den sNfL-Werten untersucht.

Ergebnisse

In der ersten Messung erfüllten 96 PatientInnen die CTS-Kriterien und 31 in der Kontrollgruppe, in der zweiten Messung waren es 61 und 36, mit 38 Verlusten der Nachbeobachtung. Zwei wechselten von Kontroll- in CTS-Gruppe, 17 Vice versa. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den sNfL-Werten zwischen CTS- und Nicht-CTS-Gruppe (1. Messung: $U = 1292$ $Z = -1,100$ $p = 0,271$; 2. Messung: $U = 794$ $Z = -1,436$ $p = 0,151$). In der ersten Messung zeigten sich jedoch Korrelationen zwischen DML (rechts: $\rho(87) = 0,329$, $p = 0,002$; links: $\rho(69) = 0,275$, $p = 0,022$) und sNfL sowie dem Alter in der CTS-Gruppe.

Die multivariaten Regressionsmodelle waren signifikant ($F(3,56) = 11,281, p < 0,001$) aber nur Alter und Kreatinin sagte den sNfL-Wert signifikant voraus (Alter: $p < 0,001$). DML war in keiner Messung ein signifikanter Prädiktor, was darauf hinweist, dass die Korrelationen mit DML hauptsächlich auf das Alter zurückzuführen sind. In den restlichen Gruppen gab es keinen Zusammenhang mit sNfL, ebenso bei der zweiten Messung.

Die binäre logistische Regression bestätigte, dass sNfL die Diagnose von CTS nicht vorhersagen konnte. Nur in der 1. Messung der CTS-Gruppe war ein Modell signifikant ($df(1) = 4,548; p = 0,033$), jedoch war sNfL kein signifikanter Prädiktor ($p = 0,067$).

Nebenbei zeigte eine Analyse, dass eine Erhöhung des BMI um eine Einheit in dieser Kohorte mit einer um 12,9 % höheren Chance assoziiert war, an CTS zu erkranken.

In der 1. Messung der Amplituden wurden signifikante Korrelationen zwischen sNfL und AMP-med-re, AMP-med-II-re sowie dem Alter gefunden, wobei AMP-med-re als Prädiktor dienen kann, vermutlich aufgrund einer statistischen Verzerrung. In der CTS-Subgruppe korrelierten AMP-med-re, AMP-med-I-re, AMP-med-II-re und AMP-med-II-li ebenfalls signifikant mit sNfL und Alter. In der 2. Messung zeigte nur AMP-med-II-re eine signifikante Korrelationen mit sNfL in der Gesamtkohorte, aber nicht in den Subgruppen. Die Regressionsanalyse zeigte, dass diese Effekte durch das Alter erklärbar sind.

Diese Untersuchung verdeutlicht den bereits bekannten Effekt des Alterns sowie der Nierenfunktion auf die NfL-Werte. BMI hatte keinen signifikanten Zusammenhang mit NfL.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: Gemini 2.5 Flash, Anbieter: Google, Datum der Generierung der Inhalte: 13.04.2025, Adresse: <https://gemini.google.com/>

Abstract in English

Introduction

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common peripheral nerve entrapment syndrome worldwide. Symptoms are caused by compression and entrapment of the median nerve, potentially leading to nerve degeneration. Serum neurofilament light chain (sNfL) is a known biomarker for neurodegeneration, mainly used in diagnosing and monitoring multiple sclerosis (MS), but also elevated in other central nervous system (CNS) disorders. This study aims to evaluate whether sNfL levels are elevated in patients with median nerve degeneration, which could challenge the specificity of sNfL as a biomarker.

Materials and Methods

135 patients undergoing clinical and neurophysiological evaluation (with a 3-month follow-up) between March 2010 and December 2011 were included. sNfL levels were later measured using the single-molecule array (SiMoA). Median nerve degeneration was assessed using standard neurophysiological CTS criteria: (1) distal motor latency (DML) \geq 4.2 ms, and (2) a difference >10 m/s between radial nerve and median nerve conduction velocities.

Quantitative comparisons were made using either the Mann-Whitney U test or t-test, while correlations were evaluated using Spearman's rank or Pearson's correlation. To confirm the results, both hierarchical linear regression and binary logistic regression analyses were performed. Binary regression was used to assess whether sNfL could predict CTS occurrence. Additionally, median nerve amplitude (AMP) values were analyzed in relation to sNfL.

Patients with missing sNfL data and two outliers were excluded. Box-Cox transformations were applied where appropriate.

Results

In the first measurement, 96 patients met CTS criteria, 31 were allocated in the control group; 61 did so in the second measurement with 36 controls, 38 were lost to follow-up. Two patients were sorted into the CTS-Group, 17 vice versa.

There were no significant differences in sNfL values between CTS and non-CTS patients in either measurement (1st: : $U = 1292$ $Z = -1.100$ $p = 0.271$; 2nd: $U = 794$ $Z = -1.436$ $p = 0.151$). However, significant correlations between DML (right: $\rho(87) = 0.329$, $p = 0.002$; left: $\rho(69) = 0.275$, $p = 0.022$) and sNfL were observed in the first measurement in the CTS-Subgroup, along with age.

The multivariate regression model was significant ($F(3,68) = 11.281$, $p < 0.001$) but only age and creatinine significantly predicted sNfL (age: $p < 0.001$). DML (right/left) was not a significant predictor in either measurement, indicating that correlations with DML were primarily due to age, although DML (right) initially showed significance due to heteroskedasticity. There were no significant correlations in the other groups.

In the 2nd measurement there were no correlations between the neurophysiological Values and sNfL to be found.

Binary logistic regression confirmed that sNfL could not predict CTS diagnosis. Only one model (1st measurement CTS group) was significant ($df(1) = 4.548$; $p = 0.033$), but even here sNfL was not a significant predictor ($p = 0.067$). As a sidenote in this cohort, a one-unit increase in BMI was associated with 12.9% higher odds of having CTS.

In the first measurement of amplitudes, significant correlations were found between sNfL and AMP-med-re, AMP-med-II-re, and AMP-med-II-li, as well as with age. In the CTS subgroup, AMP-med-re, AMP-med-I-re, AMP-med-II-re, and AMP-med-II-li also correlated with both sNfL and age. Regression models indicated that both age and AMP-med-re could predict sNfL—likely a statistical artifact. In the 2nd measurement, only AMP-med-II-re was significantly correlated with sNfL in the total sample, but not in any subgroups. Regression analysis showed this effect was explainable by age.

This investigation further highlights the established effect of aging and renal function on NfL levels. BMI was not significantly associated with NfL.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: Gemini 2.5 Flash, Anbieter: Google, Datum der Generierung der Inhalte: 13.04.2025, Adresse: <https://gemini.google.com/>

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Mit derselben Kohorte wurde bereits eine Studie zu Validierung von Ultraschall zur Diagnostik von Karpaltunnelsyndrom veröffentlicht:

Dejaco, C. *et al.* (2013) 'Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography', *Ann Rheum Dis*, (72), pp. 1934–1939. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis>.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	3
ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH	4
ABSTRACT IN ENGLISH	6
ANGABEN VON BEREITS ERFOLGTEN VERÖFFENTLICHUNGEN	8
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	11
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	12
TABELLENVERZEICHNIS	13
1. EINLEITUNG	14
1.1 KARPALTUNNELSYNDROM	14
1.1.1 Definition.....	14
1.1.2 Anatomie	14
1.1.2.1 Der Handwurzelkanal.....	14
1.1.2.2 Der Nervus medianus.....	14
1.1.3 Ätiologie	15
1.1.4 Symptome.....	15
1.1.5 Diagnostik.....	15
1.1.5.1 Allgemeine Diagnostik.....	15
1.1.5.2 Neurographie.....	16
1.1.5.3 Elektromyographie.....	18
1.1.6 Therapie.....	18
1.1.6.1 Konservativ	18
1.1.6.2 Operativ.....	19
1.2 NEUROFILAMENT LIGHT CHAIN	20
1.2.1 Aufbau	20
1.2.2 Messmethoden.....	20
1.2.3 Nutzen als Biomarker - Multiple Sklerose	21
1.2.4 Verhalten bei sonstigen neurologischen Erkrankungen.....	23
1.2.4.1 Demenz	23
1.2.4.2 Schlaganfall.....	24
1.2.4.3 Schädel-Hirn-Trauma.....	25
1.2.4.4 Amyotrophe Lateralsklerose	26
1.2.4.5 Morbus Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome	27
1.2.4.6 Chorea Huntington	28
1.2.4.7 Periphere Neuropathien.....	28
1.2.4.8 Spinale Muskelatrophie.....	29
1.2.4.9 Enzephalitiden.....	29
1.2.4.10 NMOSD und MOG-Enzephalitis	30
1.2.4.11 Creutzfeld-Jakob	30
1.2.4.12 Andere Erkrankungen	30
1.3 WEITERFÜHRUNG ZUM THEMA	32
2. MATERIAL UND METHODEN	33
3. ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN	34
3.1 UNTERSUCHUNG VON sNFL MIT NEUROPHYSIOLOGISCHEN PARAMETERN	34
3.1.1 Erster Messzeitpunkt	34
3.1.1.1 Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter	34
3.1.1.2 Deskriptive Statistik des Serum Neurofilament-light-Chains im Serum	37
3.1.1.3 Untersuchung von Serum Neurofilament-light-Chain bei neurophysiologisch bestätigten Karpaltunnelsyndrom.....	38
3.1.2 Zweiter Messzeitpunkt	50
3.1.2.1 Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter	50

3.1.2.2	Deskriptive Statistik des Serum Neurofilament-light-Chains.....	53
3.1.2.3	Untersuchung von Serum Neurofilament-light-Chain bei neurophysiologisch bestätigten Karpaltunnelsyndrom	53
3.1.2.4	Analyse der einzelnen Parameter	54
3.2	BINÄRE REGRESSION	55
3.3	UNTERSUCHUNG DER AMPLITUDEN IN ZUSAMMENHANG MIT sNfL	56
3.3.1	Erster Messzeitpunkt	56
3.3.1.1	Deskriptive Statistik der Amplituden	56
3.3.1.2	Untersuchung vom Zusammenhang zwischen sNfL und Amplituden des N. medianus	57
3.3.1.3	Untersuchung des Zusammenhangs der Amplituden mit Alter und Kreatinin	61
3.3.1.4	Regressionsbeschreibung der Amplituden	66
3.3.2	Zweiter Messzeitpunkt	71
3.3.2.1	Deskriptive Statistik der Amplituden	71
3.3.2.2	Untersuchung vom Zusammenhang zwischen sNfL, Alter, Kreatinin mit den Amplituden des N. medianus	73
3.3.2.3	Regressionsbeschreibung der Amplituden	76
4.	DISKUSSION	77
5.	LITERATURVERZEICHNIS	78

Abkürzungen und deren Erklärung

NfL	Neurofilament light chain
sNfL	Serum Neurofilament light chain
DML	Distal motorische Latenz
AMP	Amplitude
med	Nervus medianus
CTS	Karpaltunnelsyndrom
SiMoA	Single-Molecule enzyme-linked immunosorbent Assay
MS	Multiple Sklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
AMP-med-re	Motorische Amplitude des rechten N. medianus
AMP-med-li	Motorische Amplitude des linken N. medianus
AMP-med-I-re	Sensible Amplitude des ersten Fingers des rechten N. medianus
AMP-med-I-li	Sensible Amplitude des ersten Fingers des linken N. medianus
AMP-med-II-re	Sensible Amplitude des zweiten Fingers des rechten N. medianus
AMP-med-II-li	Sensible Amplitude des zweiten Fingers des linken N. medianus
HC3/4	Heteroskedastizität-konsistente Standardfehler ^{3/4}
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
NfH	Neurofilament heavy chain
FTD	Frontotemporale Demenz
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
LGI1	Leucine-rich glioma-inactivated protein 1
AK	Antikörper
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot zum Vergleich von sNfL zwischen Kontrollgruppe (Rot) und CTS-Gruppe (Blau). Erster Messzeitpunkt.	38
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	39
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Latenz des linken Medianusnervs (DML-med-li) zum ersten Messzeitpunkt.	40
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen sNfL und dem Alter zum ersten Messzeitpunkt.	41
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Alter und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	41
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Kreatinin und der motorischen Latenz des linken Medianusnervs (DML-med-li) zum ersten Messzeitpunkt.	45
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Kreatinin und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	45
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen sNfL und Δ NLG Links zum ersten Messzeitpunkt.	48
Abbildung 9: Boxplot zum Vergleich von sNfL zwischen Kontrollgruppe (Rot) und CTS-Gruppe (Blau). Zweiter Messzeitpunkt.	53
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen sNfL (transformiert) und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	57
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	58
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des ersten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-I-re) zum ersten Messzeitpunkt.	59
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-II-re) zum ersten Messzeitpunkt.	60
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-II-li) zum ersten Messzeitpunkt.	61
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Alter und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt.	62
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des ersten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-I-re) zum ersten Messzeitpunkt.	63
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-II-re) zum ersten Messzeitpunkt.	64
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-II-li) zum ersten Messzeitpunkt.	65
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des rechten Medianusnervs am zweiten Finger (AMP-med-II-re) zum zweiten Messzeitpunkt.	75
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des rechten Medianusnervs am zweiten Finger (AMP-med-II-re) zum zweiten Messzeitpunkt.	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und neurophysiologische Charakteristika der Studienkohorte mit Gruppenvergleich, erster Messzeitpunkt.	35
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter nach PatientInnengruppen beim ersten Messzeitpunkt.	36
Tabelle 3: Deskriptive Statistik von sNfL nach PatientInnengruppen am ersten Messzeitpunkt.	37
Tabelle 4: Regressionstabelle für sNfL, mit DML Rechts und Links als nicht signifikante Prädiktoren sowie das Alter, gesamte Kohorte, erster Messzeitpunkt.	43
Tabelle 5: Regressionstabelle für sNfL mit Alter, DML Rechts/Links als Prädiktoren in der CTS Gruppe, erster Messzeitpunkt.	43
Tabelle 6: Regressionstabelle sNfL mit Alter, DML Rechts und Links, mit HC3 Korrektur, erster Messzeitpunkt.	44
Tabelle 7: Regressionstabelle mit und DML-med-re als nicht signifikanter Prädiktor von sNfL sowie Alter und Kreatinin, CTS-Gruppe, erster Messzeitpunkt.	47
Tabelle 8: Regressionstabelle mit Kreatinin und DML-med-li als nicht signifikante Prädiktoren von sNfL sowie das Alter, CTS-Gruppe erster Messzeitpunkt.	47
Tabelle 9: Regressionstabelle mit Kreatinin und Δ NLG Links als nicht signifikante Prädiktoren für sNfL sowie das Alter, HC3 Korrektur, CTS-Gruppe, erster Messzeitpunkt.	49
Tabelle 10: Demografische und neurophysiologische Charakteristika mit Gruppenvergleich der Studienkohorte am zweiten Messzeitpunkt.	50
Tabelle 11: Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter nach PatientInnengruppen beim zweiten Messzeitpunkt.	52
Tabelle 12: Deskriptive Statistik von sNfL nach PatientInnengruppen am zweiten Messzeitpunkt.	53
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Amplituden mit Gruppenvergleich beim ersten Messzeitpunkt.	56
Tabelle 14: Alter und motorische Amplitude des rechten Medianusnervs als Prädiktoren für ein sNfL transformiert in einer multiplen nicht linearen Regression in der gesamten Kohorte.	67
Tabelle 15: Alter sowie die motorische Amplitude des Medianusnervs rechts als nicht signifikanter Prädiktor für sNfL der Kontrollgruppe in einer multiplen Regression.	69
Tabelle 16: Alter sowie mehrere Amplituden ohne signifikanten prädiktiven Einfluss in einer multivariaten Regression der sNfL-Werte der CTS-Gruppe.	70
Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Amplituden beim zweiten Messzeitpunkt mit Gruppenvergleich.	72
Tabelle 18: Alter als Prädiktor sowie AMP-med-II-re ohne signifikanten prädiktiven Einfluss in einer multivariaten Regression der sNfL-Werte am zweiten Messzeitpunkt.	77

1. Einleitung

1.1 Karpaltunnelsyndrom

1.1.1 Definition

Das Karpaltunnelsyndrom ist eine chronische Einengung bzw. Druckschädigung des Nervus medianus unter dem Retinaculum flexorum im Canalis Carpi. Karpaltunnelsyndrom ist das häufigste Engpasssyndrom eines peripheren Nerven (Gelderblom and Antoniadis, 2022).

1.1.2 Anatomie

1.1.2.1 Der Handwurzelkanal

Der Canalis Carpi oder Handwurzelkanal wird bodenseitig von allen Handwurzelknochen begrenzt, während das Dach vom Retinaculum flexorum, welches sich zwischen der Eminentia carpi radialis und ulnaris aufspannt, gebildet wird (Waldeyer et al., 2012).

Durch den Handwurzelkanal verlaufen, von ventral nach dorsal, der Nervus medianus, Musculus flexor digitorum superficialis, Musculus flexor digitorum profundus und der Musculus flexor pollicis longus (Waldeyer et al., 2012).

1.1.2.2 Der Nervus medianus

Der Nervus medianus kommt aus den Segmenten C6 bis Th1. Da fast jedes Segment des Plexus brachialis (pars infraclavicularis) in den N. medianus führt sind dementsprechend die Truncus superior, medius und inferior beteiligt. Aus der Divisio ventralis des Truncus superior und der des Truncus medius wird der fasciculus lateralis gebildet, woraus der N. musculocutaneus und die Radix lateralis des Nervus medianus entspringen. Aus der Divisio ventralis des Truncus inferior wird der Fasciculus medialis gebildet der wiederum den Nervus cutaneus brachii medialis, den Nervus cutaneus antebrachii medialis, den Nervus ulnaris und die Radix medialis des Nervus medianus bildet. Beide Wurzeln umfassen die Arteria axillaris was auch als Medianusgabel bezeichnet wird.

Der N. medianus kommt kurz vor dem Canalis Carpi unter dem M. flexor digitorum superficialis vor, durchläuft den Handwurzelkanal und teilt sich in den Ramus thenaris n. medianus und seine sensiblen Endäste auf. Es gibt beim Abgang des R. thenaris einige anatomische Variationen, so kann in 31% der Fälle der R. thenaris schon im Canalis carpi abgehen und subligamentär verlaufen. In 23% der Fälle geht der R. thenaris im Handwurzelkanal ab und durchbricht das Retinaculum flexorum, das hat Relevanz für die Therapie (s.u.)(Schünke et al., 2022). Der N. medianus innerviert (nach dem Canalis Carpi) folgendes: durch den R. thenaris den M. abductor pollicis brevis, M. opponens pollicis und

das Caput superficiales des M. flexor pollicis brevis, durch die Nn. Digitalis palmares communes die Mm. lumbricalis 1 und 2, danach teilen sich die Nerven in die sensiblen Nn. digitalis palmaris propii für die volare Haut an den radialen 3 digiti und die Hälfte des 4. Digitus (Waldeyer *et al.*, 2012).

1.1.3 Ätiologie

CTS entsteht hauptsächlich durch Kompression des N. medianus bei Überbeanspruchung des Handgelenks. Jedoch gibt es noch weitere Faktoren, die zu einem Karpaltunnelsyndrom führen können. Die Ätiologie lässt sich klassifizieren in mechanisch, endokrin-metabolisch, exogen-toxisch, entzündlich, rheumatisch, vaskulär und paraproteinämisch. Zu den mechanischen Faktoren zählen die oben genannte Kompression aber auch eine anlagebedingte Enge des Handwurzelkanals, Frakturen und Luxationen im Bereich des Handgelenks. Endokrine-metabolische Faktoren können sein: Diabetes Mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Urikämie, Akromegalie, Myxödem, Gravidität, Ovulationshemmer, Klimakterium, primäre Amyloidose, Mukopolysaccharidosen.

Alkohol ist der einzige Vertreter der exogen-toxischen Gruppe. Tendovaginitis, Borreliose, Tuberkulose und Lepra sind die entzündlichen Faktoren. Zu den Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis die CTS verursachen können zählen Polyarthritits, Sklerodermie, Dermatomyositis. Vaskuläre Ursachen können Thrombose, Ischämie, Hämatom bei Antikoagulationstherapie und eine arterio-venöse Fistel sein. Bei den Paraproteinämien können Myelome CTS auslösen (Masuhr, Masuhr and Neumann, 2013).

1.1.4 Symptome

Das Karpaltunnelsyndrom beginnt meistens mit nächtlichen Parästhesien der Finger, mit möglicher Ausbreitung auf Hand und den gesamten Arm. In diesem Fall wird das Brachialgia paraesthetica nocturna genannt. Im Verlauf kommt es häufig auch zu Parästhesien tagsüber mit einem schmerzhaften Druckpunkt auf dem Canalis Carpi. Des Weiteren kann es zu Thenaratrophy mit Parese des M. abductor pollicis brevis, M. opponens pollicis und Atrophie der Mm. lumbricalis 1 und 2 kommen. Oft kommt es zu Sensibilitätsausfällen der radialen 3 ½ Finger, begleitet von trophischen Störungen der Haut und Nägel (Masuhr, Masuhr and Neumann, 2013).

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Allgemeine Diagnostik

Die Diagnostik des Karpaltunnelsyndroms erfolgt mittels klinischer Untersuchung und neurographischer Methoden, manchmal in Kombination mit Sonographie. Bei der klinischen Untersuchung sollte die Hand inspiziert und palpirt werden zur Erkennung einer vorhandenen Muskelatrophie. Des Weiteren sollte eine Prüfung der Oberflächensensibilität und Stereoästhesie erfolgen.

Auch auf Abduktions- und Oppositionsschwäche des Daumens sollte geachtet werden. Bei der Untersuchung können auch Provokationstests wie das Hoffmann-Tinel-Zeichen oder der Phalen-Test überprüft werden (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022).

Neben der klinischen Untersuchung und der unten weiter erörterten Neurographie stehen bildgebende Modalitäten wie z.B. das MRT oder eine Sonographie zur Verfügung. Für die Standarddiagnostik ist das MR aufgrund der variierenden Sensitivität (72-96%) und niedrigen Spezifität (33-74%) kaum geeignet, jedoch wird das MR bei Tumorverdacht gerne benutzt.

Röntgenuntersuchungen sind im Rahmen der CTS Diagnostik nur zur Abklärung einer begleitenden Arthrose nützlich.

Die Sonographie stellt den letzten Pfeiler der Diagnostik dar und ist je nach Studie mit einer hohen (Dejaco *et al.*, 2013) oder mittelmäßigen (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022) Sensitivität und Spezifität versehen. Grundsätzlich ist die Qualität einer sonographischen Untersuchung abhängig vom Durchführenden. Dies stellt eine Limitation dar. In der Routine sollte bisher keine Sonographie durchgeführt werden, jedoch kann bei unklarer Klinik und Neurographie eine Untersuchung durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022).

1.1.5.2 Neurographie

Die Neurographie ist die Untersuchung mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik der CTS, wobei diese nicht nur durch Standardwerte, sondern auch durch intraindividuelle Messungen anderer nicht betroffener Nerven steigt (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022). Die Neurographie misst die Funktion peripherer Nerven, indem sie Stromstöße (Rechteckimpulse) von einer definierten Stelle (Motorisch: 6,5 – 7 cm proximal der Ableitkathode zwischen den Sehnen des M. palmaris longus und M. flexor carpi radialis bzw. für den Ellenbogen: medial der Sehne des M. biceps brachii) abgibt, welche von der Ableitkathode (Motorisch: Mitte des M. abductor pollicis brevis) gemessen wird. Dadurch lässt sich die Amplitude des Muskelaktionspotenzials bestimmen, welches schrittweise erhöht wird, bis es nicht mehr ansteigt (Beobachtung der erzeugten

Handbewegung, sowie auch graphisch). Infolgedessen kann die distal motorische Latenz sowie die Nervenleitgeschwindigkeit aus der Zeit von der Stimulation zur Antwort, sowie der Distanz zwischen den Stimulationsorten berechnet werden (Buchner and Schönlau, 2019).

Grundsätzlich ist für die motorische Neurographie der Grenzwert der distal motorischen Latenz (von 6,5 cm) 4,2 ms, alles darüber ist als pathologisch anzusehen (Die Vergleichsmessung des DML des N. ulnaris muss jedoch normwertig sein). Die Spezifität der Methode ist hoch, jedoch mit einer geringen Sensitivität verbunden. (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022). Bei uneindeutigem Befund kann eine sensible Neurographie hinzugezogen werden. Analog zur Motorischen müssen die Stimulationskathoden am (stärksten betroffenen) Finger (DIII/DII) angebracht sein und es wird über das Handgelenk abgeleitet. Der Grenzwert beträgt hier (<60 Lj) 46,9 m/s, jedoch wird dieser Wert meist im Vergleich zu einem anderen Nerven interpretiert (siehe unten)(Buchner and Schönlau, 2019; Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022). Sofern immer noch keine Diagnose möglich ist, kann die Messung segmentiert und miteinander verglichen werden. So sind Werte NLG Finger-Hohlhand verglichen mit NLG Hohlhand-Handgelenk über 8 m/s als signifikant anzusehen (Padua *et al.*, 1999).

Für eine gültige Messung sollte das Gerät geeicht sein, auf eine korrekte Hauttemperatur (34 °C) sowie auf eine exakte Messung der Distanzen und Elektrodenposition geachtet werden. Neben den in der Leitlinie beschriebenen Methoden gibt es weitere Möglichkeiten und etablierte Cut-off-Werte, welche sich je nach Autor und Protokoll verändern. Andary *et al.* hat hier eine Übersichtsarbeit geschrieben (Werner and Andary, 2002) in der auch die einzelnen Methoden beschrieben sind. Hier möchte ich in kurz auf die Messungen mit N. ulnaris und N. radialis eingehen.

Auf Seite des N. ulnaris gibt es einige Möglichkeiten ein CTS mit seiner Hilfe zu diagnostizieren. Die Hauptmöglichkeiten stellen hier das (nicht temperaturempfindliche) Messen der Latenzen der sensiblen Nervenaktionspotentiale (N. medianus und N. ulnaris) und der Vergleich der NLG zwischen N. medianus und N. ulnaris in Segmenten von 8 cm. Ersteres hat einen Cut-Off von >0,5ms, bei zweiteren wird ab einer Latenz von über 1,8ms oder einer Differenz >0,5ms von Pathologie gesprochen.

Beim N. radialis gibt es nur Studien, welche die Latenz an Dig 1 mit einem 10cm Segment vergleichen, hier ist der Cut-off (je nach Autor) >0,5/>0,4ms. Grundsätzlich ist die N. radialis Messung aus den Guidelines weitestgehend verschwunden. Was insofern interessant ist, da in einigen älteren (Andary *et al.*, 1996) als auch neueren (El-Hady, 2023) Studien ist

es sogar eine höheren Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines CTS beschrieben worden als bei der Ulnaris-Methode.

In Graz wird statt der Latenz ein Vergleich zwischen den NLG des N. radialis und N. medianus an Dig 1 durchgeführt, um CTS in der Frühphase zu erkennen. Der hauseigene Cut-off liegt hier bei 10m/s. Dieses ist insofern möglich, da NLG ein Quotient aus Distanz und Latenz ist und somit ein negativ proportionaler Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht.

1.1.5.3 Elektromyographie

Die Elektromyographie des M. abductor pollicis brevis ist nur zum Nachweis von axonalen Läsionen erforderlich, jedoch nicht in der Routine. Bei einem solchen Schädigungsmuster würde man ein gelichtetes Aktivitätsmuster mit erniedrigter Amplitude finden. (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022)

1.1.6 Therapie

Bei der Therapie gibt es (wie so oft) die Möglichkeit der konservativen Therapie als auch der operativen Variante.

1.1.6.1 Konservativ

Die konservative Therapie wird angewandt, sofern es sich nur um Reizsymptome handelt. Wie z.B. nächtliche Parästhesien. Dabei soll der PatientInnen-Wunsch als auch das Ausmaß der Beschwerdesymptomatik berücksichtigt werden. Die erste Maßnahme ist eine nächtliche Ruhigstellung des Handgelenks mittels einer palmaren Unterarmschiene, diese sollte in der Null-Grad-Stellung passieren. Darüber hinaus kann eine orale Glukokortikoidtherapie für 14 Tage gegeben werden. Außerdem kann eine einmalige ultraschallgestützte Infiltration mit einer Kortikoid-Kristallsuspension durchgeführt werden. Additiv kann eine „Low-Level-Laser-Therapie“ versucht werden. Die Infiltration führt kurzfristig zu einer schnelleren Besserung als die operative Therapie, jedoch nur für 4 Wochen. In der Langzeitwirkung sind die Schiene und die Operation der Infiltration überlegen. Daher wird keine Mehrfachinfiltration mehr empfohlen. Als Dosierung wird 60mg Methylprednisolon empfohlen, da das besser wirkt als die niedrigeren Dosierungen. Die Lasertherapie hat bei dem „Boston Carpal tunnel Questionnaire“ und dem „BCTQ-Functional“ eine große Effektstärke gezeigt, jedoch sind die Studien durchwachsen. Für die Motorik gab es keinen signifikanten Unterschied. (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022)

1.1.6.2 Operativ

Die Operationsindikation besteht bei Zeichen von Nervenschädigung wie z.B. eine dauerhafte Dysästhesie, Hypästhesie sowie Beeinträchtigung der Stereoästhesie oder Parästhesien oder Thenarmuskelatrophie. Weitere Indikationen sind das Versagen der konservativen Therapie und bei Schwangeren mit Ausfallserscheinungen / postpartalem CTS (84% haben ein 1 Jahr nach Entbindung (sofern nicht operiert) einen pathologischen NLG-Wert).

Kontraindikationen für den Eingriff sind lokale Hauterkrankungen wie Hautinfektionen oder Neurodermitis mit offener Haut, da diese eine sterile Arbeitsweise sowie eine adäquate Wundheilung unmöglich machen, sowie Komorbiditäten die eine Lagerung der PatientInnen (Herzinsuffizienz, COPD) oder eine Kontrolle der Blutung unmöglich machen. Bei der eigentlichen Operation wird das Retinaculum flexorum gespalten, um den N. medianus mehr Raum zu geben. (Auch gespalten wird das Lig. carpi palmare) Dies kann offen oder endoskopisch geschehen. Die Komplikationsrate bei einem offenen Eingriff beträgt 3%, endoskopisch ungefähr 6%. Darüber hinaus kann, je nach Operateur, eine Blutsperrung angebracht werden, um eine Blutarmut im Operationsgebiet zu erzeugen. Komplikationen können sein: die Verletzung des N. medianus (<0,3%) mit den dementsprechenden Schmerzen, die Verletzung der Sehnen oder Gefäße, Hämatome, die Verletzung des Arcus palmaris superficialis, die Läsion der Arteria ulnaris, die Verletzung des N. ulnaris, die inkomplette Spaltung des Retinaculum flexorum, Wundheilungsstörungen, Neurodese-Schmerzen, Wundinfektionen, Narbenschmerzen, persistierende Beschwerden, das anhaltende sensomotorische Defizit sowie Funktionsdefizit der Hand, Complex Regional Pain Syndrome und es besteht die Gefahr des Rezidivs. Die Operationen werden meist ambulant durchgeführt mit lokaler Anästhesie. Alternativ stehen natürlich auch i.v. regional und Plexusanästhesie sowie die Allgemeinnarkose zur Verfügung. Nicht durchgeführt werden sollte (zumindest beim Ersteingriff) eine Epineurotomie, eine interfaszikuläre Neurolyse, eine Darstellung der motorischen Äste, eine Synovialektomie, eine Resektion der Palmaris-longus-Sehne und eine Rekonstruktion des Retinaculums(Z-Plastik).

Die endoskopische Operation ebenbürtig mit der offenen Variante im Hinblick auf die Ergebnisse. Geht jedoch oft mit höherer PatientInnenzufriedenheit und unkomplizierteren Verläufen sowie geringeren Narbenschmerzen einher. Das steht im Vergleich zu möglichen schlechteren Langzeitergebnissen sowie einer höheren Rezidivhäufigkeit.

Postoperativ sollte eine bedarfsgerechte Analgesie erfolgen, sowie eine regelmäßige Wundkontrolle. Eine Schiene wird nur bei Schmerzen benötigt, ein elastokompressiver Verband ist genug. Der Patient kann die Hand wieder langsam belasten nach dem Fadenzug (14 Tage). Jedoch sollte vorhergehend eine Physiotherapie mit aktiver Übungsbehandlung durchgeführt werden, um schon am ersten postoperativen Tag einen Faustschluss zu ermöglichen (beugt Ödemen und Fingersteife vor).

Eine neurologische Kontrolluntersuchung sollte nach 3-6 Monaten erfolgen. Nach dem Eingriff haben >80% eine Symptomverbesserung, wobei die neurophysiologischen (DML) Befunde sich häufig nicht normalisieren. Die Prognose wird verschlechtert durch ein langes Intervall zwischen Beginn der Symptome und operativer Therapie. In schweren Fällen kann die Besserung der Symptome bis zu 6 Monate dauern. Meist bessern sich die Symptome jedoch innerhalb einiger Tage. (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.*, 2022)

1.2 Neurofilament light chain

1.2.1 Aufbau

Neurofilamente sind zytoskeletale Proteine. Die genaue Funktion ist unbekannt, jedoch steht die Theorie im Raum das sie für Wachstum und Stabilität der Axone verantwortlich sind, daher beeinflussen sie die Geschwindigkeit mit der Signale weitergeleitet werden können. Da Sie mit anderen Proteinen und Zellorganellen wie z.B. Mitochondrien und Mikrotubuli interagieren werden weitere Funktionen vermutet. Es wurden mehrere Mutationen gefunden, die zu abnormer Aggregation und Akkumulation der Neurofilamente führen. Daraus ergibt sich eine axonale Dysfunktion und Neurodegeneration, so z.B. das NEFL Gen (für NfL) was zu Charcot-Marie-Tooth Krankheit (Typ 1F oder 2E) führt.

Die Neurofilamente lassen sich grob in Neurofilament light chain, Neurofilament medium chain, Neurofilament heavy chain, alpha-Internexin und Peripherin aufteilen.

Der allgemeine Aufbau ist: Head-Rod-Tail, wobei die Hauptunterschiede in der Tail-Region liegen (Khalil *et al.*, 2018).

1.2.2 Messmethoden

Zu Beginn waren die Diagnostikmethoden „ELISA-Technologie“ und erlaubte die verlässliche Messung und damit Forschung über den prognostischen und diagnostischen Wert von NfL im Liquor. Elektrochemilumineszenz hat die analytische Sensitivität verbessert. Diese Methode wurde jedoch von der „4th Generation SiMoA-Technologie“

abgelöst, da diese bis 126 Mal sensitiver ist als „ELISA“ und 25 Mal sensitiver als Elektrochemilumineszenz (Kuhle *et al.*, 2016). Durch „SiMoA“ wurde die Quantifikation von NfL im Serum mit Identifizierung pathologischer und physiologischer Spiegel möglich. Die SiMoA Methode basiert auf einem Sandwich-bead-based-ELISA mit dem Unterschied, dass die Moleküle statt in einem großen Well einzeln in kleine Femtoliter Wells gemessen werden. Die Beads unterliegen der Poisson-Verteilung was bei kleinen Verhältnissen (1:10 und kleiner) dazu führt, dass nur ein Molekül an einem Bead hängt. Dieser Unterschied führt dazu das selbst sehr niedrige Molekülmengen detektiert werden können.

Das Funktionsprinzip ist folgendes:

Das gewünschte Antigen wird mittels eines Capture Antibody auf einem magnetischen Bead gefangen. Daraufhin findet ein Detection Antibody mit Antigen und Streptavidin- Beta-Galaktosidase das Antigen und bindet sich. Infolge werden die Beads individuell in einen Well geladen und danach mit Öl verschlossen. An der Wand der Wells ist das Enzymsubstrat. Diese isolierte Vorgehensweise sorgt für hohe lokale Konzentrationen von fluoreszierenden Produkten. Durch Fluoreszenzbilder im Zeitraffer mit Standard-Optik durch ein Mikroskop, ist es möglich Beads mit Enzym in Wells („On“ Well) und solche, ohne zu differenzieren („Off“ Well). Diese Bilder ermöglichen es bis zu mehrere zehntausend Immunkomplexe simultan zu detektieren. Die Proteinkonzentration in der Testflüssigkeit wird berechnet durch die Nummer der Wells mit Beads und floureszierender Reaktion in Relation zu Wells mit Beads ohne Reaktion (Rissin *et al.*, 2010).

1.2.3 Nutzen als Biomarker - Multiple Sklerose

Da Neurofilamente und damit auch Neurofilament light Chain zu axonalen Strukturproteinen gehören, ist bei neuroaxonalen Schädigungen eine Erhöhung zu erwarten. Das umfasst nicht nur die pathologischen Schädigungen, sondern auch physiologische Veränderungen wie das Altern und damit vorhanden Änderungen der Gehirnmorphologie (Khalil *et al.*, 2020).

Die Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung die u.A. durch T-Zell Infiltration des ZNS eine Demyelinisierung und axonale Schädigung verursacht. Die McDonald Kriterien für die Diagnose umfassen eine zeitliche und örtliche Dissemination. Örtlich heißt in diesem Zusammenhang, dass in mindestens 2 von 4 der typischen Arealen (kortikal / juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell, spinal) für MS eine Läsion in MRT zu erkennen ist. Zeitlich kann definiert sein als eine kontrastmittelanreichernde Läsion und eine weitere ohne Kontrastmittel-Anreicherung (wenn die Läsion Kontrastmittel aufnimmt, ist sie neu), eine

neue Läsion im Verlaufs MRT oder Vorhandensein in oligoklonalen Banden. Des Weiteren umfassen die McDonald Kriterien, dass die Symptome am plausibelsten mit MS erklärbar sind. Ein Problem welches lange bestand waren die notwendigen Lumbalpunktionen, um NfL zu bestimmen, dieses Problem wurde, wie oben beschrieben, von Immunoassays der dritten und vierten Generation gelöst.

Durch die Arbeit von Rosengren et al. wurde der Zusammenhang zwischen NfL und der Behinderung, Krankheitsaktivität und Zeit seit dem letzten Rückfall von Multiple Sklerose zuerst erforscht. Nach einem MS-Schub stieg das NfL-Level in den Zenit und brauchte über 200 Tage, um auf einen vorherigen Wert zurückzukehren (Lars E. Rosengren *et al.*, 1996; J. N. Lycke *et al.*, 1998). Diese Ergebnisse wurden danach repliziert und erweitert in nachfolgenden größeren Studien (siehe (Khalil *et al.*, 2024)). Darüber hinaus korreliert NfL dem Risiko der Verschlechterung von Behinderung und klinischen Outcome (Barro *et al.*, 2018; Thebault *et al.*, 2020).

Des Weiteren wurde eine Reduktion der NfL Level unter Therapie nachgewiesen werden. Es konnte ein Unterschied zwischen monoklonalen Antikörpern, der oralen Therapeutika und Immunmodulatoren festgestellt werden, wobei die monoklonalen Antikörper am effektivsten erscheinen (Delcoigne *et al.*, 2020)(Benkert *et al.*, 2022). Was vorherige Beobachtungen bezüglich NfL-Werte bei MS PatientInnen unter Natalizumab validiert (Gunnarsson *et al.*, 2011). Der Nutzen als Marker der medikamentösen Behandlung lässt sich auch Argumentieren durch die kaum vorhandene klinische Wirksamkeit bei Wirkstoffen mit fraglichen nutzen wie Aciclovir (J N Lycke *et al.*, 1998), Vitamin D3 (Smolders *et al.*, 2020) oder Riluzol (Kuhle *et al.*, 2017). Aufgrund der oben beschriebenen Korrelation zwischen klinischer Verschlechterung (Abdelhak, Benkert, *et al.*, 2023) und NfL sowie der möglichen Reduktion von NfL durch adäquater Therapie ist es fraglich ob die Reduktion von NfL auf einen physiologischen Wert ein erstrebenswertes Therapieziel ist (Khalil *et al.*, 2024), zumal NfL selbst ein Auslöser von inflammatorischen Prozessen und damit ein Faktor der Krankheitsprogression ist (Kahn *et al.*, 2025). Mittels sNfL können MS PatientInnen von gesunden Kontrollen als auch MS PatientInnen mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen von solchen ohne unterschieden werden (Disanto *et al.*, 2017).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass NfL als Biomarker für Multiple Sklerose (speziell Krankheitsaktivität und Therapieansprechen) verwendet werden kann. Jedoch gibt es mehrere mögliche Verzerrungen, so sind wie oben beschrieben das Alter, BMI oder Nierenfunktion (Koini *et al.*, 2021). Dementsprechend wurden sog. Z-Scores zur besseren

Vergleichbarkeit der Werte entwickelt (siehe Quelle) (Benkert *et al.*, 2022). Z-Scores sind 1-2 Jahre vor Verschlechterung des Behinderungsgrades unabhängig von Schubaktivität erhöht, was Möglichkeiten zur präziseren Vorhersage des Krankheitsverlaufes als herkömmliche Methoden aufzeigt (Abdelhak, Benkert, *et al.*, 2023).

Für Multiple Sklerose im Speziellen zweigt sich, dass glial fibrillary acidic protein (kurz GFAP) in Kombination mit NfL besser den langfristigen klinischen Verlauf Vorhersagen kann als NfL allein (Meier *et al.*, 2023).

1.2.4 Verhalten bei sonstigen neurologischen Erkrankungen

1.2.4.1 Demenz

Bei Morbus Alzheimer ist NfL sowohl im Liquor (Bridel *et al.*, 2019) als auch im Serum (Ashton *et al.*, 2021) erhöht. Bei sporadischem Alzheimer können sNfL-Werte als Maßstab für neuroaxonalen Schaden genommen werden und sind schon bei milder kognitiver Beeinträchtigung erhöht (Dhiman *et al.*, 2020). Nichtsdestotrotz hat NfL eine niedrigere Spezifität als Amyloid- β (1-42)(Olsson *et al.*, 2016). NfL korreliert unabhängig der Amyloid-Konzentration mit der kognitiven Leistung, darüber hinaus könnte NfL als Marker für das Überwachen des Therapieansprechens dienen (Verberk *et al.*, 2020) (Bacioglu *et al.*, 2016). Bei der familiären Alzheimer Demenz ist sNfL bereits 10 Jahre vor dem Auftreten erhöht, daher könnte sNfL als Vorhersagemarker in eben diesen Fällen verwendet werden (Weston *et al.*, 2017)(Preishe *et al.*, 2019) oder bei PatientInnen mit anderen genetischen Erkrankungen, welche ein erhöhtes Demenzrisiko haben wie PatientInnen mit Down-Syndrom (Fortea *et al.*, 2018).

Neurofilament light chain ist auch erhöht bei PatientInnen mit Lewy-body-Demenz, in einem ähnlichen Grad wie bei Alzheimer-Demenz (Thijssen *et al.*, 2022).

NfL ist ebenso erhöht bei PatientInnen mit frontotemporaler Demenz. Interessanterweise ist es sogar um einiges mehr erhöht als bei PatientInnen mit vaskulärer Demenz oder Alzheimer Demenz. Die Werte korrelieren mit den Symptomen und korrelieren invers mit dem Überleben dieser PatientInnen. Es gibt Studien, welche einen Zusammenhang zwischen sNfL und dem Todeszeitpunkt von PatientInnen mit frontotemporaler Demenz feststellten, (Skillbäck *et al.*, 2014; Meeter *et al.*, 2016). Bei einer neuen Studie wird sNfL in diesem Fall sogar als „beste Variable“ zur Bestimmung der Überlebenschancen bei frontotemporaler Demenz bezeichnet (Benussi *et al.*, 2020). Bei der FTD ist oft ein Problem, dass bei der Verhaltensvariante Überschneidungen mit verschiedenen psychiatrischen

Erkrankungen gibt. Da NfL bei FTD im Vergleich zu psychiatrischen Erkrankungen (zumindest Schizophrenie und affektive Störungen) erhöht ist, kann es hier zu Differenzierung (Sensitivität und Spezifität über 80%) verwendet werden (Ducharme *et al.*, 2020; Davy *et al.*, 2021).

sNfL ist ebenso erhöht bei einer primären progressiven Aphasie (einem Subtyp der frontotemporalen Demenz) und korreliert mit der Verschlechterung der Symptome sowie dem Verlust von Hirnvolumen. NfL ist am niedrigsten bei der logopenischen Variante im Vergleich zum Rest (Steinacker *et al.*, 2017). Man kann auch die NfL-Level nach Mutation unterscheiden, wobei PatientInnen mit GRN Mutationen die höchsten und PatientInnen mit MAPT Mutationen die niedrigsten Werte haben. Je nach Mutation steigt NfL in den präsymptomatischen Stadien, wobei das bis zu 30 Jahre vor Beginn der Klinik auftreten kann. Bei GRN Mutationen beginnt der Anstieg ca. 15 Jahre präsymptomatisch, während auf der MAPT Seite NfL erst beim Symptombeginn steigt. NfL dient infolgedessen als Prognosewert für den Beginn (je höher, desto höheres Risiko in ein symptomatisches Stadium über zu gehen) (Gendron *et al.*, 2022; Staffaroni *et al.*, 2022; Giannini *et al.*, 2023; Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.2 Schlaganfall

Bei allen Schlaganfalltypen ist NfL erhöht (Gendron *et al.*, 2020). Jedoch gibt es verschiedene Level an Erhöhungen. So ist sNfL (Lumbalpunktionen werden kaum bei Schlaganfällen durchgeführt) bei PatientInnen mit zervikaler Arteriendissektion und darauffolgendem ischämischen Schlaganfall im Vergleich zu PatientInnen mit transienten ischämischen Attacken erhöht (Traenka *et al.*, 2015).

Es konnte auch gezeigt werden, dass sNfL während dem ersten Tag nach dem Insult steigen und infolgedessen ein 3-monatiges Plateau haben. Das könnte am Abbau der Blut-Hirn-Schranke sowie auf einen postischämischen immunologischen und entzündlichen Prozess hindeuten. Darüber hinaus hat eine Studie, welche ursprünglich den zeitlichen Zusammenhang von NfL und Schlaganfällen herausfinden sollte, herausgefunden, dass auch bei klinisch stummen Läsionen, welche von Kleingefäßerkrankungen stammen, NfL stark erhöht ist. Das lässt die Vermutung zu, dass NfL mit eben diesen Gefäßerkrankungen zusammenhängt und eine hohe Sensitivität von sNfL beweist (Gattringer *et al.*, 2017). Die von NfL Konzentration erreicht den Höhepunkt 2-3 Wochen nach dem Ereignis und bleibt bis zu einem halben Jahr erhöht (Sanchez *et al.*, 2022). Neben der zeitlichen Komponente hat die Klinik (und damit das Ausmaß des Schadens und Bildgebung sowie neurologisches Outcome und Kognition) eine

Korrelation mit sNfL. Bei intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen hat NfL einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem ausgetretenen Blutvolumen. Aufgrund der Dynamik ist die Aussagekraft von NfL in der hochakuten Phase eingeschränkt, die Werte eine Woche nach Ereignis sind robuster (Pedersen *et al.*, 2019). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass NfL bei PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen als Vorhersagewert der Mortalität (Vaskulär und „All-Cause“) dienen kann (Gendron *et al.*, 2020). Nebenbei kann NfL auch als zusätzlicher Prädiktor für Therapieansprechen und Ergebnis bei Revaskularisationstherapien bei vorderen Gefäßverschlüssen eingesetzt werden (Rahmig *et al.*, 2021). NfL kann auch als Biomarker für peri- und postoperative Schlaganfälle dienen (Taylor *et al.*, 2023). Es gibt auch Hinweise für die Möglichkeit Schlaganfälle vorherzusagen in Populationsstudien mittels NfL, ebenso kann NfL Schlaganfälle bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus vorhersagen (Korley *et al.*, 2019; Heshmatollah *et al.*, 2022).

1.2.4.3 Schädel-Hirn-Trauma

Bei einem physischen Trauma mit zentral neuronaler (oder axonaler) Beteiligung kommt es häufig zum Austritt von axonalen Proteinen wie NfL und NfH in Liquor und Blut (Petzold *et al.*, 2011). Wobei bei SHTs (zumindest bei mittelschwere bis schweren) sNfL mit Liquor NfL korreliert (Shahim *et al.*, 2016). Des Weiteren kann sNfL PatientInnen mit CT-Abnormalitäten nach SHT von solchen ohne Veränderungen in der Bildgebung unterscheiden (Gill *et al.*, 2018).

Athleten mit mildem Schädel-Hirn-Trauma haben einen höheren Anstieg an NfL als Tau-Proteine, was den Rückschluss gibt, dass solche Verletzungen eher die myelinisierten Axone der weißen Substanz trifft als deren kortikalen Partner.

Bei schweren Schädel-Hirn-Traumata ist sNfL ebenso erhöht, jedoch korreliert es auch mit dem klinischen Endpunkt. Ebenso konnte festgestellt werden, dass Amateur Boxer nach einem Kampf erhöhte NfL-Werte aufweisen, höher je mehr der Boxer am Kopf getroffen wurde. Diese sanken innerhalb des Beobachtungszeitraumes (3 Monate), waren jedoch trotzdem höher als bei der Kontrollgruppe (Shahim *et al.*, 2017). Eine weitere Studie mit Hockeyspielern und einer klinischen Kohorte mit Beobachtungszeitraum von 5 Jahren kam zu einem ähnlichen Ergebnis, sNfL ist lange nach dem Schädel-Hirn-Trauma erhöht, darüber hinaus korreliert sNfL mit dem Outcome, Hirnatrophie und Diffusionsmessungen (Shahim *et al.*, 2020).

Außerdem konnte man feststellen, dass sNfL-Werte bei National (American) Football League SpielerInnen während der Saison steigen (Oliver *et al.*, 2016). Das lässt vermuten, dass sNfL ein Kandidat zur klinischen Nutzung in der Kontaktsportmedizin ist (Khalil *et al.*, 2018).

Allgemein ist NfL sowohl im Liquor als auch im Plasma ein vielversprechender Biomarker bei axonalen Schäden in Rahmen von Schädel-Hirn-Trauma. Wobei es bei milden SHT aufgrund der Dynamik einige Einschränkungen gibt (Farragher, Ku and Powers, 2022; Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.4 Amyotrophe Lateralsklerose

Nachdem es hier zu der Degeneration von Motorneuronen kommt und damit zum axonalen Schaden, war abzusehen, dass NfL hier erhöht ist. (L E Rosengren *et al.*, 1996)(für mehr Quellen siehe (Khalil *et al.*, 2024)). Jedoch ist es fraglich, ob NfL mit einer Degeneration der oberen und/oder unteren Motorneuronen korreliert, wobei zumindest im Fall der oberen Motorneuronen es wahrscheinlich ist. NfL korreliert jedoch (in manchen Studien nur moderat) mit der Krankheitsprogression und höhere Werte sind mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Nebenbei gibt es Autoren welche NfL auch als Biomarker für den Therapieeffekt in Studien vorschlagen, jedoch haben einige Studien gezeigt, dass zumindest im Fall von Riluzol, NfL nicht zur Therapieüberwachung dienen kann. Darüber hinaus kann NfL dabei helfen die Differenzialdiagnosen von Amyotrophe Lateralsklerose auszuschließen (Steinacker, Feneberg, *et al.*, 2016; Poesen *et al.*, 2017; Schreiber *et al.*, 2018; Gille *et al.*, 2019; Verde *et al.*, 2019; Benatar *et al.*, 2020). Die Liquor NfL-Werte zu den höchsten im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen zählen, ähnlich hohe Werte haben nur HIV-PatientInnen mit kognitiver Beteiligung, sowie PatientInnen mit FTD, Huntington (siehe Figure 1: (Bridel *et al.*, 2019)) und Creutzfeld-Jakob (Halbgebauer, Abu-Rumeileh, *et al.*, 2022; Khalil *et al.*, 2024).

Scheinbar gibt es zu Krankheitsbeginn einen starken Anstieg der NfL-Werte sowohl im Liquor als auch im Serum (Weydt *et al.*, 2016) und infolge relativ stabil (Gille *et al.*, 2019; Verde *et al.*, 2019). Trotzdem ist die Studienlage bezüglich NfL im Zusammenhang mit der Zeit bis zum Eintritt von Symptomen heterogen. Je nach Quelle gibt es entweder keine Erhöhung von NfL vor Symptombeginn oder bis zu 3.5 Jahre. Wobei anzumerken ist, dass die PatientInnen mit FUS oder C9ORF72 Mutationen eine längere präsymptomatische NfL Erhöhung hatten, während bei den restlichen Genotypen einen Zeitraum von 6-12 Monaten bei den Studien welche einen Effekt fanden hatte (Weydt *et al.*, 2016; Poesen *et al.*, 2017;

Benatar *et al.*, 2019; De Schaepdryver *et al.*, 2019; Bjornevik *et al.*, 2021; Goutman *et al.*, 2022).

Darüber hinaus sind die Neurofilament-Heavy-Chain Spiegel bei der Amyotrophen Lateralsklerose ebenso erhöht, jedoch nicht im selben Level wie NfL (Boylan *et al.*, 2013; Halbgebauer, Steinacker, *et al.*, 2022). Eine neuere Hypothese diesbezüglich ist, dass aufgrund der Degeneration NfL überexprimiert wird, um die ATP-Kosten der Subunittransformation im Motorneuron zu minimieren.(Zucchi *et al.*, 2018). Jedoch ist nicht klar, warum NfL mit ALS so gut korreliert. Da es eine widersprüchliche Studienlage dazu gibt. Eine Hypothese ist, dass TDP43 mit der Neurofilamentproduktion interagiert und einen massiven Anstieg von NfL forciert (Volkening *et al.*, 2009).

Zusammenfassend kann NfL einen Stellenwert in der fakultativen Diagnostik von Amyotrophe Lateralsklerose, ebenso als Studien-Prognose- und Überwachungsparameter (Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.5 Morbus Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome

Es konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit progressiver supranukleärer Blickparese, Multisystematrophie und Morbus Parkinson einen erhöhten NfL-Wert aufweisen, wobei der Wert der ersten beiden höher ist als der von Morbus Parkinson PatientInnen (Holmberg *et al.*, 1998). Jedoch gab es auch Studien, welche zeigten, dass NfL hauptsächlich in den atypischen Parkinson-Syndromen erhöht ist (Magdalinou *et al.*, 2015)(Marques *et al.*, 2019), jedoch in den Frühstadien von Morbus Parkinson ähnlich hoch, wie bei Gesunden ist (Gaetani *et al.*, 2019). Ähnlich verhält es sich mit der Heavy-Chain-Variante (Brettschneider *et al.*, 2006). Daher kann NfL helfen, Parkinson von Atypischen Parkinson Syndromen zu unterscheiden (Angelopoulou *et al.*, 2021)(Hansson *et al.*, 2017). Jedoch leider nicht, bei der Früherkennung von Morbus Parkinson, dafür kann NfL zur frühen Diagnostik von Parkinson induzierter Demenz beitragen (Aamodt *et al.*, 2021).

Neurofilament light chain Konzentration in Liquor und Serum korrelieren mit der Schwere der Erkrankung sowohl bei motorischen als auch kognitiven Funktionen, dem Fortschreiten der Erkrankung sowohl bei Morbus Parkinson als auch bei den Atypischen Parkinson Syndromen (Mollenhauer *et al.*, 2020). Außerdem sind höhere NfL-Werte assoziiert mit einer verringerten Überlebensdauer bei Morbus Parkinson, Progressive supranukleäre Blickparese, und Multisystem Atrophie (Ygland Rödström *et al.*, 2022)(Bäckström *et al.*, 2020). Bei ersteren ist NfL vergesellschaftet mit einem höheren striatalen Dopamin

Transporter Uptake, bei Letzteren gibt NfL Hinweise auf Atrophien in spezifischen Arealen (siehe Quellen) (Rojas *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2021; Chelban *et al.*, 2022).

Es konnte auch herausgefunden werden, dass PatientInnen mit progressiver supranukleärer Blickparese, die einen hohen NfL-Wert aufwiesen, einen höheren Verlust von Hirnvolumen hatten (Rojas *et al.*, 2016)(Khalil *et al.*, 2018).

Bei PatientInnen mit prodromal Symptomatik (Autonome Symptomatik, Augenbewegungsstörungen) konnte gezeigt werden, dass NfL hier ähnlich, wenn nicht sogar höher ist als bei klinisch manifesten Parkinson (Mollenhauer *et al.*, 2020; Quadalti *et al.*, 2021). Des Weiteren kann NfL eine Ausbreitung der Erkrankung (sofern prodromal Symptomatik vorhanden) vorhersagen (Singer *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023).

Daher kann NfL als Test zur initial differentialdiagnostischen Abklärung, Parkinsonoider Syndrome benutzt werden, vor spezifischeren Tests. Darüber hinaus kann NfL zur Abschätzung der Prognose, sowie als klinischer Verlaufsparemeter von Parkinsonerkrankungen benutzt werden (Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.6 Chorea Huntington

sNfL ist erhöht bei PatientInnen mit Chorea Huntington und es konnte gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen dem Eintreten sowie dem Verlauf von Symptomen / Neurodegeneration gibt, wobei mehr CAG-Wiederholungen mit höheren NfL-Werten vergesellschaftet sind. Umgekehrt warten sind PatientInnen mit niedrigen NfL-Werten länger in symptomfrei geblieben (Byrne *et al.*, 2017). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass NfL auch bei PatientInnen mit Mutation im Huntingtin-Gen selbst in vor Manifestation der Symptome, teilweise mit mehr als zwei Dutzend Jahren vor Symptomanifestation. Darüber hinaus kann mittels NfL zwischen präsymptomatischen Huntington und juvenilen Huntington unterschieden werden (und natürlich auch zur Normalpopulation)(Scahill *et al.*, 2020; Byrne *et al.*, 2022). Interessanterweise hat NfL die stärkste Assoziation (vergleichen mit Liquor NfL und mutiertes Huntingtin) mit dem klinischen Schweregrad (Rodrigues *et al.*, 2020).

1.2.4.7 Periphere Neuropathien

Bei den peripheren Neuropathien ist das Guillain-Barré Syndrom das am besten Untersuchteste. Jedoch gibt es auch Daten zu Critical Illness Neuropathy (Zulehner *et al.*, 2023), Riesenaxon-Neuropathie (Bomont *et al.*, 2000), chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (van Lieverloo *et al.*, 2019), multifokale motorische

Neuropathie (Kmezic *et al.*, 2022), Charcot-Marie-Tooth (Sandelius *et al.*, 2018; Millere *et al.*, 2021), andere „erbliche“ Neuropathien wie hereditäre transthyretin Amyloidose (Kapoor *et al.*, 2019) sowie bei Neuropathien welche durch, Paraproteinämien (Kmezic *et al.*, 2022), Chemotherapie (Huehnchen *et al.*, 2022), Diabetes Mellitus (Maalmi *et al.*, 2023) und Vaskulitiden (Bischof *et al.*, 2018) ausgelöst werden.

Bei Guillain-Barré korreliert NfL (je in Liquor und Serum) mit dem Grad der Erkrankung und kann das Prädiktor für schlechtes klinische Outcome herangezogen werden. Des Weiteren kann NfL dabei helfen zwischen den Varianten des Guillain-Barré Syndroms zu unterscheiden. Bei den restlichen Erkrankungen korreliert NfL ebenso mit der Schwere der Erkrankung ist ist vergesellschaftet mit dem Outcome (Petzold *et al.*, 2009; Axelsson *et al.*, 2018; Altmann *et al.*, 2020; Körtvelyessy *et al.*, 2020; Martín-Aguilar *et al.*, 2021; Jin *et al.*, 2022).

Bei der hereditären Form der transthyretin Amyloidose kann sNfL herangezogen werden als Vorhersagewert in Genträger Familien, infolge als Prognosewert der Klinik und zur Therapieüberwachung (Kapoor *et al.*, 2019; Carroll *et al.*, 2024).

Alles in allem kann davon ausgegangen werden, dass NfL bei vielen Neuropathien erhöht ist und zur Therapieüberwachung verwendet werden kann, jedoch werden noch weitere Untersuchungen benötigt (Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.8 Spinale Muskelatrophie

Auch hier ist NfL sowohl im Liquor als auch im Serum erhöht, je höher NfL, desto früher ist der Beginn der Erkrankung, wobei die höchsten Werte bei PatientInnen mit 2 SMN2-Genkopien vorhanden waren (Faravelli *et al.*, 2020; Nitz *et al.*, 2021). Die Gentherapien sorgten für eine Reduktion von NfL (Nitz *et al.*, 2021) wobei das für weitere Studien wertvoll ist, jedoch der klinische Nutzen noch fraglich ist. In Typ 3 und Typ 4 SMA gab es wenig Unterschied in den NfL-Werten zwischen der Kontrollgruppe und der Therapiegruppe (De Wel *et al.*, 2022), wobei es auch für den Typ 2 Studien gibt mit diesem Ergebnis (Wurster *et al.*, 2019).

1.2.4.9 Enzephalitiden

Bei den Autoimmunenzenzephalitiden ist NfL erhöht, wobei es ja nach Ätiologie Unterschiede in der Höhe gibt.

So haben anti-NMDA-AK Enzephalitiden einen niedrigeren NfL-Wert als anti-LGI1-AK Enzephalitiden. sNfL konnte schon beitragen psychische Differentialdiagnosen bei jungen

PatientInnen (Cut-off: ≥ 15 pg/ml) auszuschließen, der prognostische Wert von NfL ist jedoch weiterhin unklar (Nissen *et al.*, 2021; Guasp *et al.*, 2022).

Bei Varizellen Infektionen ist NfL (Liquor und Serum) ebenso erhöht, jedoch höher bei Enzephalitiden als Meningitiden oder Ramsey-Hunt-Syndrom. Wobei jedoch die Herpes Zoster PatientInnen welche in einer Studie als Kontrolle dienten auch ein höheres sNfL Level als Meningitiden oder Ramsay-Hunt-Syndrom hatte. Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen NfL und der Viruslast und dem klinischen Resultat (Grahn *et al.*, 2013; Tyrberg *et al.*, 2020). Für Herpes-Simplex-Typ1 Enzephalitiden kann gesagt werden, dass auch hier zumindest Liquor NfL erhöht ist während bei FSME der NfL-Wert nur leicht über den Kontrollen liegt (Studahl *et al.*, 2000).

NfL kann beim West-Nile Virus die Beteiligung vorhersagen, und korreliert mit Krankenhausaufenthalt, Intensivpflichtigkeit sowie Mortalität (Dinoto *et al.*, 2025).

1.2.4.10 NMOSD und MOG-Enzephalitis

Auch bei diesen beiden Erkrankungen ist NfL erhöht und sind während einer eines Schubs höher als in der Remissionsphase. Ebenso gibt es Korrelationen mit der Schwere der Erkrankung. Da es Überschneidungen der NfL der Erkrankungen miteinander und mit Multiple Sklerose gibt, ist NfL hier eher als Wert für Krankheitsverlauf (korreliert für beide Krankheiten mit dem „Expanded Disability Status Scale score“) geeignet, jedoch weniger zur Diagnostik oder als Vorhersagewert (Mariotto *et al.*, 2017; Watanabe *et al.*, 2019; Chang *et al.*, 2021; Khalil *et al.*, 2024).

1.2.4.11 Creutzfeld-Jakob

Liquor NfL ist auch stark erhöht bei PatientInnen mit Creutzfeldt-Jakob, selbst vor dem Symptombeginn. Die Sensitivität war 100% und die Spezifität 85,5% für die Diagnose von Creutzfeldt-Jakob. Die Neurofilamente stiegen bereits vor positiven Prion Assay an und damit ebenso vor der klinischen Diagnose (Steinacker, Blennow, *et al.*, 2016).

1.2.4.12 Andere Erkrankungen

1.2.4.12.1 Bipolare affektive Störung

Es gab eine Studie, die zeigte, dass NfL bei bipolaren PatientInnen, welche derzeit mittels atypischen Antipsychotika behandelt werden, erhöht ist (Jakobsson *et al.*, 2014). Jedoch konnte bisher keine klare Beziehung zwischen NfL und den klinischen Aspekten einer bipolaren affektiven Störung hergestellt werden (Isgren *et al.*, 2017).

1.2.4.12.2 Morbus Wilson

Bei Morbus Wilson ist sNfL erhöht bei PatientInnen mit neurologischer Beteiligung, darüber hinaus korreliert sNfL mit dem klinischen Punktesystem und dem Hirnschaden (basierend auf Bildgebung)(Ziemssen *et al.*, 2022).

1.2.4.12.3 HIV

NfL ist erhöht bei PatientInnen mit durch HIV ausgelöster Demenz sowie niedriger CD4 Zellzahl. NfL korreliert mit der CD4-Zellzahl sowie das HIV RNA-Level. Es gab keinen Unterschied in NfL zwischen Therapierte HIV PatientInnen und HIV-negative Kontrollen (Gisslén *et al.*, 2015; Alagaratnam *et al.*, 2021).

1.2.4.12.4 COVID-19

Es gibt, unabhängig von neurologischen Komplikationen, einen Zusammenhang zwischen NfL (Z-Scores) und Schwere der Erkrankung, Länge der Erkrankung, sowie C-reaktives Protein und Laktatdehydrogenase. Ein erniedrigter Oxygenierungsindex ist assoziiert mit hohen NfL-Werten. NfL konnte als Vorhersagewert für eine Aufnahme auf die Intensivstation identifiziert werden, wobei jede erhöhte Einheit an NfL Z-Score die Wahrscheinlichkeit für eine Aufnahme auf die Intensivstation um das 2,5 fache erhöht. Für die Mortalität gilt dasselbe, jede erhöhte Einheit steigert die Sterblichkeit um das 1,7 fache. NfL korreliert weiter mit dem Punktesystem zur Diagnostik für Delir auf der Intensivstation, ebenso mit dem „sequential organ failure score“.

Es wurde auch herausgefunden, dass NfL höher ist in PatientInnen mit arterieller Hypertonie sowie Diabetes Mellitus in der Vorgeschichte ist (Cooper *et al.*, 2020; Smeele *et al.*, 2022; Abdelhak, Barba, *et al.*, 2023).

1.2.4.12.5 Bergsteigen

sNfL ist erhöht nach schnellem Aufstieg auf 4559 Meter Höhe, jedoch hat es keine Korrelation mit SpO2 und der akuten Höhenkrankheit (Sareban *et al.*, 2021).

1.2.4.12.6 Präeklampsie

NfL kann als Prädiktor für Präeklampsie bei Frauen über 36 dienen, bei der Analyse der gesamten Gruppe war NfL den gängigen Parametern unterlegen, bei der Gruppe der älteren Schwangeren konnte NfL Präeklampsie präziser vorhersagen als der Plazenta Wachstumsfaktor (Area under curve: 0.7 vs. 0.62). Vollständigkeitshalber sei noch erwähnt, dass NfL bei Präeklampsie PatientInnen erhöht ist (Evers *et al.*, 2018; Andersson *et al.*,

2021). Es gibt sogar Autoren welche NfL als Biomarker für Präeklampsie bei Covid-19 vorschlagen, siehe (Samara *et al.*, 2022).

1.2.4.12.7 Glaukom

NfL ist in der Flüssigkeit der vorderen Kammer des Auges bei Glaukom-PatientInnen erhöht im Vergleich zu KontrollpatientInnen. Des Weiteren gibt es eine Korrelation zwischen den Kammerwasser NfL und intraokulären Druck sowie der Dicke der Nervenfaserschicht der Retina (wobei letzteres in einer anderen Studie nicht repliziert wurde). Daher gibt es Vorschläge NfL als Marker für Nervendegeneration bei GlaukompatientInnen zu benutzen (Lin *et al.*, 2023; Woltsche *et al.*, 2023)

1.2.4.12.8 Systemischer Lupus Erythematoses

sNfL ist erhöht sobald neuropsychiatrische Symptome auftreten, jedoch nicht in Abwesenheit dieser. NfL könnte helfen das Risiko für einen neuropsychiatrischen systemischen Lupus-Erythematoses zu evaluieren, sowie bei der Differentialdiagnostik der Symptome helfen. In einer Studie wurde ein Cut-Off von ≥ 6.8 pg/ml definiert, welche eine Sensitivität und Spezifität von 92.3% brachte, die neuropsychiatrische Form vom regulären Lupus zu unterscheiden (Area under curve 0.96) jedoch braucht es noch robustere Studien diesbezüglich (Kammeyer *et al.*, 2024; Balajková *et al.*, 2025).

1.3 Weiterführung zum Thema

Nachdem jetzt gezeigt wurde, wie CTS entsteht und welchen Wert NfL hat, stellt sich die Frage, ob NfL als Biomarker nicht auch erhöht ist, wenn ein myelinisierter peripherer Nerv wie der N. medianus degeneriert. Die Frage ist insofern wichtig, da die Rolle als Biomarker von NfL infrage gestellt werden könnte, wenn selbst bei so kleinen „Verletzungen“ eine signifikante Erhöhung auftritt. Da NfL in dem Fall seinen Wert in anderen Diagnosen verliert. Es gab bereits eine Analyse der Kohorte welche die CTS Gruppe durch die klinische Diagnose definierte. Diese Analyse definiert die CTS Gruppe durch die neurophysiologischen Parameter. Das erste Kriterium ist eine DML $\geq 4,2$ ms. Das zweite Kriterium ist, dass der Unterschied der NLG zwischen dem N. radialis und dem N. medianus nicht mehr als 10m/s ist.

2. Material und Methoden

Eine Kohorte mit 135 Personen wurde im Zeitraum vom März 2010 bis Dezember 2011 rekrutiert. Es wurden 2 Termine vereinbart, wobei bei jedem Termin Symptome erfragt, neurophysiologische Parameter gemessen, und Blut abgenommen wurde. Die Kohorte besteht aus Personen mit suspierten Karpaltunnelsyndrom und 23 gesunden Kontrollen. Ursprünglich wurde die Kohorte erhoben um Sonografie als Kriterium für ein Karpaltunnelsyndrom-Diagnose zu evaluieren (Dejaco, C. et al. 2013 ‘Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography’, Ann Rheum Dis 72, S. 1934–1939). Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor (EK-Nr. 21-207 ex 09/10). Die PatientInnen unterzeichneten die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Nachfolgend wurde mittels SiMoA-Methode die sNfL-Werte aus den entnommenen Blutproben gemessen.

In dieser Analyse wurden die PatientInnen in zwei Gruppen anhand der neurophysiologischen Kriterien zur Diagnose von Karpaltunnelsyndrom aufgeteilt. Das erste Kriterium ist eine distal motorische Latenz im N. medianus $\geq 4,2$ ms. Das zweite Kriterium ist eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit im Vergleich zum N. radialis (≥ 10 m/s). Die Gruppen wurden miteinander verglichen, wobei die Gruppe ohne pathologische Kriterien als Kontrollgruppe benutzt wurde. Neben der eigentlichen Analyse der CTS Kriterien und deren Verhältnis zu sNfL wurde auch die Amplituden des N. medianus analysiert, sowohl als gesamte Gruppe wie auch in der Subgruppe. Zur statistischen Analyse wurde SPSS 27 sowie SPSS 28 benutzt zur Grafikerstellung und Validierung wurde R-Studio herangezogen. Es wurde auf Normalverteilung getestet mittels Q-Q-Diagramm, Histogramm als auch statistische Tests wie Shapiro-Wilk sowie Kolmogorov-Smirnov. Im Zweifelsfall wurde dem Shapiro-Wilk-Test Vorrang gegeben. Bei normalverteilten Variablen wurde die Pearson-Korrelation verwendet, bei nicht normalverteilten die Spearman-Rangkorrelation. Zur Testung zwischen den Gruppen wurden dementsprechend der T-Test oder Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur möglichen Vorhersage von sNfL wurde multivariate lineare Regressionen durchgeführt. Bei der Korrelationen abseits von sNfL welche zur Confounderanalyse berechnet wurden, wurde zur methodischen Sauberkeit ProbandInnen welche einen Fehlenden sNfL-Wert jedoch anderweitig vorhandene Werte haben nicht wieder inkludiert. Eine binäre Regression wurde verwendet, um herauszufinden, ob NfL ein Karpaltunnelsyndrom vorhersagen kann. Zur

Validierung der Werte wurden Box-Cox Transformationen durchgeführt welche eine Linearität zwischen den Variablen sowie eine Normalverteilung erzeugen sollte. Bei Unklarheiten der Beziehung zwischen den Variablen wurde eine Kurvenanpassung mittels SPSS durchgeführt und das jeweils beste Modell gewählt. Zur Überprüfung der Heteroskedastizität wurde der White sowie der modifizierte Breusch-Pagan-Test benutzt, also auch der Tukey-Anscombe-Plot analysiert. Die Normalverteilung der Residuen wurde graphisch überprüft (P-P-Diagramm) und bei Unsicherheiten mittels Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov validiert. Sollte eines von beiden verletzt sein, wurde eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern durchgeführt mit dem am besten passenden Modell (HC3/HC4).

Die Autokorrelation wurde überprüft mittels der Durbin-Watson-Statistik, wobei Werte zwischen 1 und 3 akzeptiert wurden. Zur Überprüfung der Multikollinearität wurde die VIF-Statistik berechnet (Cut-off <10). Zur Berechnung der Anpassungsgüte der binären Regression wurde der Hosmer-Lemeshow-Test herangezogen.

3. Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Grundsätzlich wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. PatientInnen welche kein Kriterium von CTS Erfüllten wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. PatientInnen, welche mindestens ein Kriterium erfüllten, wurden der CTS-Gruppe zugewiesen. Zwischen den Messzeitpunkten wechselten Zwei von Kontroll- in CTS-Gruppe, 17 Vice versa.

3.1 Untersuchung von sNfL mit Neurophysiologischen Parametern

3.1.1 Erster Messzeitpunkt

3.1.1.1 Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter

Insgesamt wurden 135 in die Studie eingeschlossen, wovon 129 NfL Messungen vorhanden waren, 2 Ausreißer wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Daher wurden im ersten Messzeitpunkt 127 Personen inkludiert.

Demografische und neurophysiologische Charakteristika der Studienkohorte				
	Gesamt (N=127)	Kontrollgruppe (N=31)	CTS-Gruppe (N=96)	p-Wert
Demografische Daten				
Alter (Jahre)	52.23 ± 13.14	50.61 ± 13.57	52.75 ± 13.03	0.445
Geschlecht, N (%)				
Weiblich	95 (74.8)	24 (77.4)	71 (74.0)	0.882
Männlich	32 (25.2)	7 (22.6)	25 (26.0)	–
BMI (kg/m ²) ¹	27.03 ± 4.37	25.51 ± 3.11	27.53 ± 4.61	0.007
Kreatinin (mg/dL)	0.90 ± 0.19	0.90 ± 0.19	0.86 ± 0.16	0.289
Neurophysiologische Parameter				
DML Medianus Rechts (ms) ²	4.20 [3.70 - 5.07]	3.20 [3.10 - 3.50]	4.60 [4.10 - 5.45]	<0.001
DML Medianus Links (ms) ²	3.26 [3.08 - 3.42]	3.26 [3.08 - 3.42]	4.50 [4.00 - 5.40]	<0.001
Δ NLG Rechts (m/s) ³	1.62 ± 4.08	1.62 ± 4.08	15.00 ± 6.21	<0.001
Δ NLG Links (m/s) ³	-0.76 ± 5.11	-0.76 ± 5.11	14.07 ± 5.38	<0.001
¹ BMI: Body-Mass-Index ² DML: Distale Motorische Latenz ³ NLG: Nervenleitgeschwindigkeit Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney U-Test verglichen, kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test.				

Tabelle 1: Demografische und neurophysiologische Charakteristika der Studienkohorte mit Gruppenvergleich, erster Messzeitpunkt.

Die CTS Kriterien erfüllten 96 PatientInnen (75,6%) wovon 60 (47,35%) mehr als ein Kriterium erfüllten. Nach Geschlecht aufgeteilt erfüllten insgesamt 25 (77,1%) der Männer eines (11; 34,4%) oder mehrere (14; 43,7%) der Kriterien. Bei den Frauen erfüllten insgesamt 71 (74,7%) ein (25; 26,3%) oder mehr als eines (46; 48,4%) der Kriterien. Da nicht alle Variablen bei jeden PatientInnen gemessen wurden möchte ich hier noch die Anzahl der Messungen der jeweiligen Parameter hinschreiben. Für DML-med-re gab es 110 Messungen wovon 87 (79,1%) in Gruppe 2 sind und 23 (20,9%) in Gruppe 1. DML-med-li hat 89 Messungen wovon 69 (77,5%) in Gruppe 2 und 20 (22,5%) in Gruppe 1. Es gab insgesamt 46 (41,82%) DML-med-re welche im physiologischen Bereich waren, 64 (58,18%) waren pathologisch, links waren es 43 (48,31%) zu 46 (51,59%).

Das zweite Kriterium hatte rechts je 25 (50%) physiologische / pathologische Werte in jeder Gruppe. Links war es gleich wie in der Gruppenverteilung.

Neurophysiologische Parameter nach PatientInnengruppen							
Deskriptive Statistik der Latenzen, Nervenleitgeschwindigkeiten und Differenzen beim ersten Messzeitpunkt							
	Anzahl (n)	Mittelwert	SD ¹	Median	IQR ²	Minimum	Maximum
Gesamt							
DML ³ Links (ms)	89	4.41	1.10	4.20	1.40	2.70	7.30
DML ³ Rechts (ms)	110	4.60	1.39	4.20	1.37	2.70	11.20
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	40	45.96	7.37	45.05	10.90	31.30	62.50
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	51	44.29	6.91	43.60	11.55	32.50	60.00
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	40	53.36	6.84	51.95	8.85	41.70	67.90
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	51	53.74	6.27	53.60	8.80	43.10	70.00
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	40	7.40	9.10	7.10	15.48	-9.10	22.60
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	50	9.38	8.57	9.85	13.25	-6.90	31.60
Kontrollgruppe							
DML ³ Links (ms)	20	3.29	0.35	3.26	0.35	2.70	4.10
DML ³ Rechts (ms)	23	3.30	0.30	3.20	0.40	2.70	3.80
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	18	50.39	6.07	51.30	9.52	38.50	58.80
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	21	50.69	4.52	51.30	6.30	42.40	60.00
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	18	49.63	5.04	49.45	5.95	43.10	60.50
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	21	52.30	5.68	52.40	8.00	43.90	64.80
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	18	-0.76	5.11	-1.05	7.33	-9.10	7.40
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	21	1.62	4.08	0.90	3.50	-6.90	9.70
CTS-Gruppe							
DML ³ Links (ms)	69	4.73	1.02	4.50	1.40	3.10	7.30
DML ³ Rechts (ms)	87	4.95	1.36	4.60	1.35	3.40	11.20
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	22	42.34	6.36	41.55	5.52	31.30	62.50
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	30	39.81	4.21	39.15	5.60	32.50	50.00
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	22	56.41	6.68	55.90	9.35	41.70	67.90
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	30	54.75	6.56	53.95	10.17	43.10	70.00
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	22	14.07	5.38	14.70	6.10	0.00	22.60
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	29	15.00	6.21	14.40	5.30	2.30	31.60
¹ SD: Standardabweichung							
² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)							
³ DML: Distale motorische Latenz							
⁴ NLG: Nervenleitgeschwindigkeit							

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter nach PatientInnengruppen beim ersten Messzeitpunkt.

3.1.1.2 Deskriptive Statistik des Serum Neurofilament-light-Chains im Serum

Wie schon beschrieben gab es beim ersten Messzeitpunkt 129 sNfL-Messungen, wobei zwei Ausreißer ausgeschlossen wurden.

Zusammenfassung der sNfL¹-Werte nach PatientInnengruppen							
Deskriptive Statistik der sNfL ¹ (pg/ml) Werte am ersten Messzeitpunkt							
	Anzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	IQR ²	Minimum	Maximum
Gesamt	127	11.38	6.71	9.14	7.70	3.55	32.73
Kontrollgruppe	31	12.86	7.75	9.99	10.79	3.63	32.73
CTS-Gruppe	96	10.90	6.31	9.07	6.18	3.55	28.88

¹ sNfL: Serum Neurofilament Light Chain; ² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)

Tabelle 3: Deskriptive Statistik von sNfL nach PatientInnengruppen am ersten Messzeitpunkt.

Auf den ersten Blick wirken die sNfL Werte leicht, erhöht bei der Kontrollgruppe, weiten aufschluss dazu im nächsten Absatz.

3.1.1.3 Untersuchung von Serum Neurofilament-light-Chain bei neurophysiologisch bestätigten Karpaltunnelsyndrom

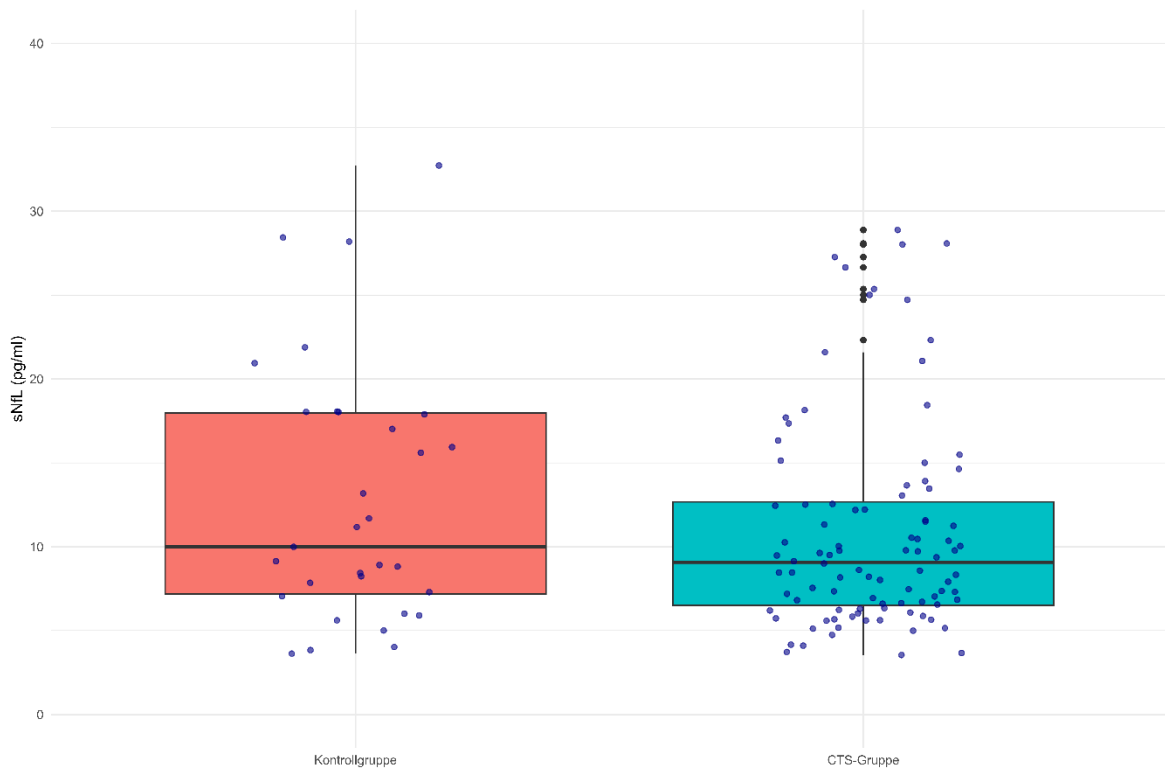


Abbildung 1: Boxplot zum Vergleich von sNfL zwischen Kontrollgruppe (Rot) und CTS-Gruppe (Blau). Erster Messzeitpunkt.

Bei der Überprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz in sNfL-Werten zwischen den beiden Gruppen ($U=1292,000$ $Z=-1,100$ $p=0,271$) Die Ränge für die Kontrollgruppe ($N=31$) betragen 70,32 und für die CTS-Gruppe ($N=96$) 61,96.

Im Grunde ist hiermit die Frage bereits beantwortet, jedoch gab es bei der Analyse der einzelnen Parameter einige Auffälligkeiten.

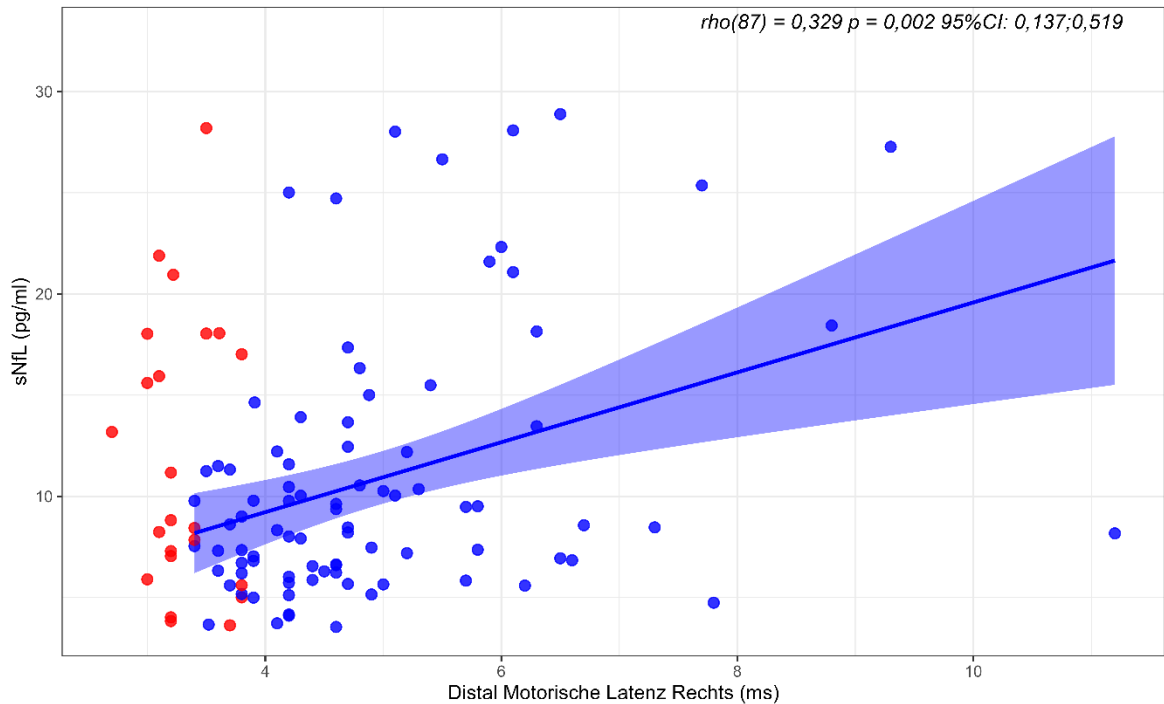


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die und die CTS-Gruppe (blau) mit roten Punkten für die Kontrollgruppe

Die distal motorische Latenz rechts korreliert in der CTS-Gruppe mit NfL. Wie jedoch zu erkennen ist, nicht in der Kontrollgruppe ($r(23)=-0,078$ $p=0,723$ $95\% CI [-0,475;0,345]$) und ebenso nicht in der gesamten Kohorte ($\rho(110) = 0,164$ $p = 0,088$ $95\%CI: [0,030;0,345]$)

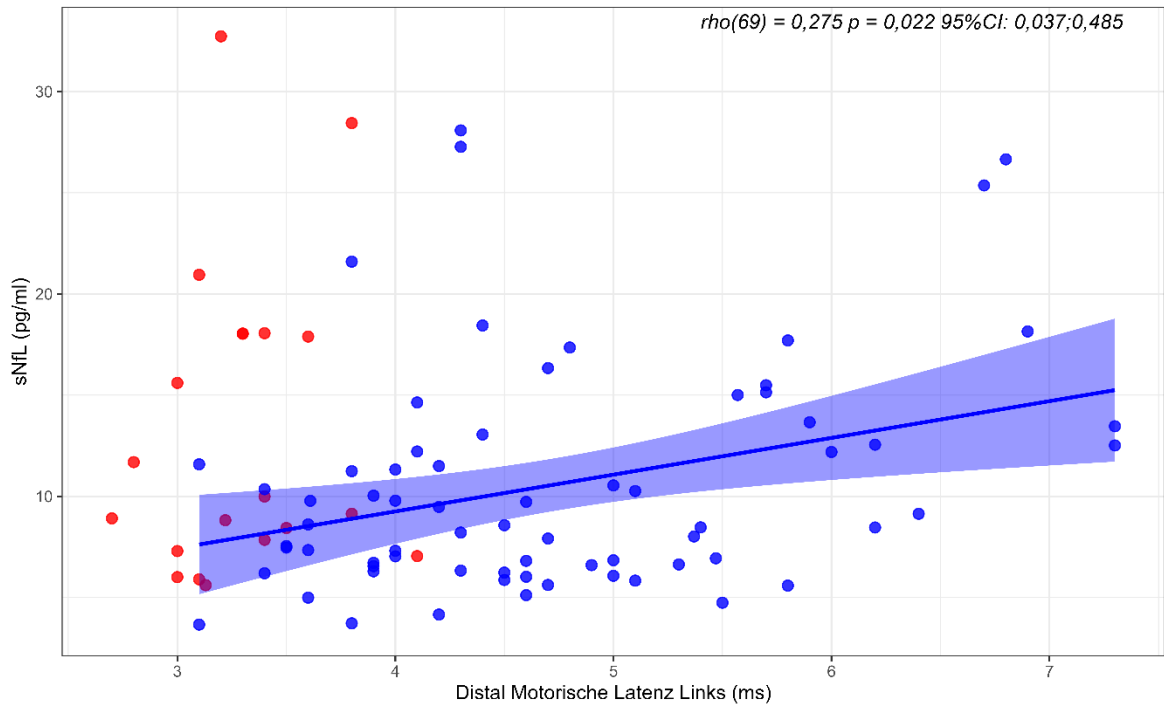


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Latenz des linken Medianusnervs (DML-med-li) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die CTS-Gruppe (blau) mit roten Punkten für die Kontrollgruppe

Auf der Gegenseite verhält es sich ebenso, in der CTS-Gruppe (siehe Abbildung) gibt es eine Korrelation jedoch nicht in der Gesamtgruppe ($\rho(89) = 0,081 \quad p = 0,450 \quad 95\%CI: -0,136;0,290$) oder Kontrollgruppe ($\rho(20)=0,165 \quad p=0,488 \quad 95\% \text{ CI } [-0,312;0,575]$)

3.1.1.3.1 Confoundersuche – Alter

Wie weiter oben beschrieben ist NfL von mehreren Variablen abhängig, unter anderem dem Alter und der Nierenfunktion.

Zuerst das Alter angeschaut ergibt sich eine Multikorrelation zwischen NfL, DML und dem Alter der PatientInnen. In dem gesamten Kollektiv sowie in der CTS-Gruppe.

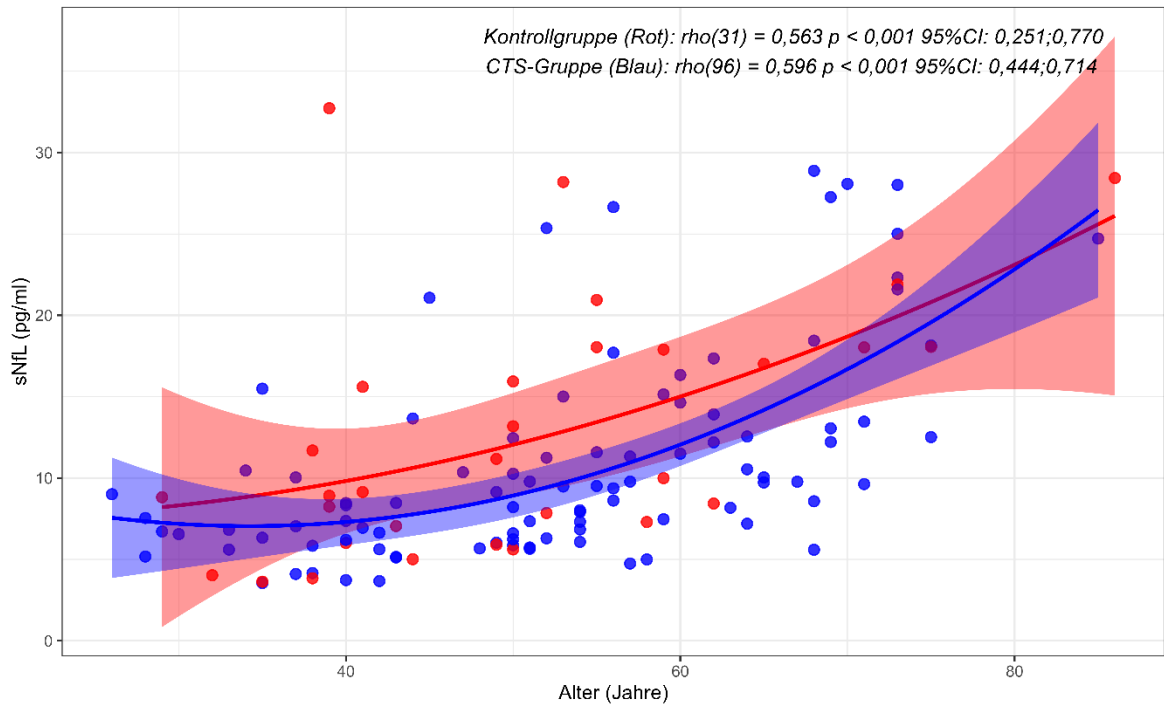


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen sNfL und dem Alter zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe (blau)

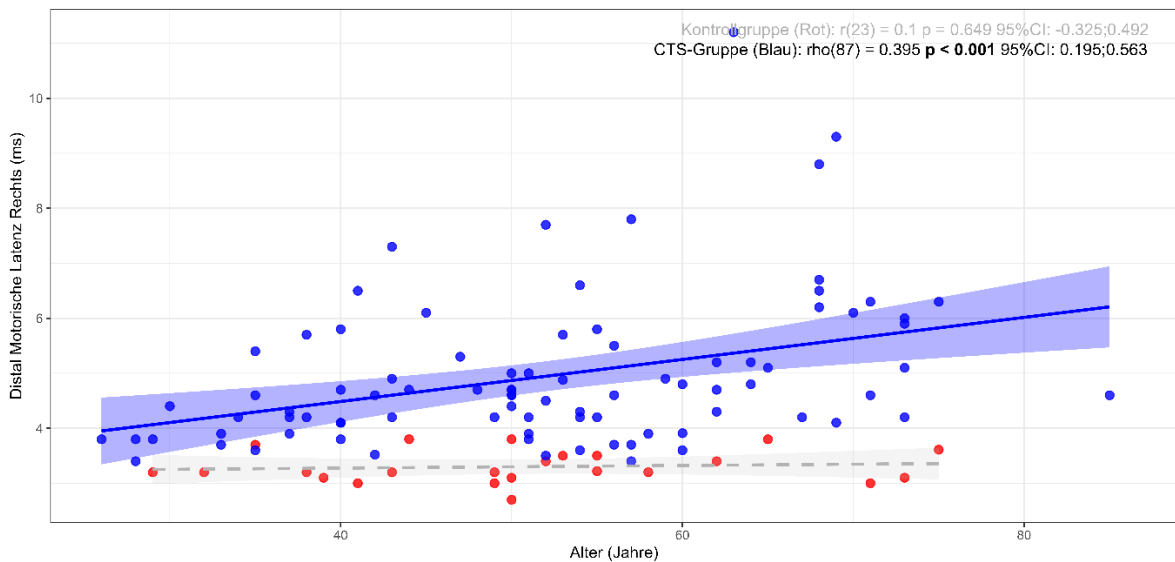


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Alter und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

DML-med-re korreliert in der CTS-Gruppe mit dem Alter, jedoch nicht in der Kontrollgruppe (für beide Korrelationen siehe Abbildung 5) dafür in der Gesamtgruppe: $\rho(110)=0,294$ $p=0,002$ 95% CI [0,108;0,461]

Interessanterweise korreliert die linke distal motorische Latenz nicht mit dem Alter in der CTS Gruppe. Sobald man jedoch die Daten nach Altersgruppen (über und unter 60 Jahren) gewichtet, entsteht eine Korrelation ($\rho(88)=0,239$ $p=0,025$ 95% CI [0,024;0,432]) Ungewichtet, gibt es in keiner Gruppe eine Korrelation: Kontrollgruppe: $r(20)=0,370$ $p=0,109$ 95% CI [-0,087;0,698] CTS-Gruppe: $\rho(69)=0,198$ $p=0,103$ 95% CI [-0,048;0,421] Gesamt: $\rho(89)=0,188$ $p=0,077$ 95% CI [-0,027;0,387] sofern man die ProbandInnen bei denen sNfL-Werte fehlen inkludiert korreliert DML-med-li in der gesamten Kohorte mit den Alter, jedoch weiterhin nicht in den Subgruppen: $\rho(95)=0,226$ $p=0,028$ 95% CI [0,019;0,414]

Zusammengefasst stellt sich jetzt die Frage, ob es einen Unterschied zwischen den Alter in Gruppe 1 und Gruppe 2 gibt.

Der Mittelwert für das Alter in der Kontrollgruppe betrug 50,61 (SD = 13,57) und in der CTS-Gruppe 52,75 (SD = 13,03).

Der Levene-Test: $p = 0,971$

Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant, $t(125) = -0,786$, $p = 0,445$. 95%-CI [-7,517; 3,243].

Die Effektgröße, berechnet als Hedges' Korrektor, war $g = -0,161$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von [-0,564; 0,242]

Trotzdem lässt sich aus Abb.4 herauslesen, dass die CTS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im höheren Alter einen wesentlich höheren Anstieg hat. Diese Verzerrung ist hinweisend für die restliche Untersuchung.

3.1.1.3.2 Regressionsanalyse von sNfL mit Alter, sowie den distal motorischen Latenzen

Die Arbeitshypothese ab dem Punkt ist, dass DML aufgrund Confounder eine falsche Korrelation zu NfL bildet. Dementsprechend wurde versucht eine lineare Regression mittels DML-med-re und Alter zu bilden, welche den Zusammenhang zu NfL erklären kann.

Hierbei hat sich eine signifikante Regression für die gesamte Kohorte $F(3,68)=10,020$ $p<0,001$ gezeigt,

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	-5.6	-13, 1.3	0.11
Alter (Jahre)	0.22	0.11, 0.33	<0.001
Distal Motorische Latenz Rechts (N.medianus) (ms)	0.84	-0.28, 2.0	0.14
Distal Motorische Latenz Links (N.medianus) (ms)	0.23	-1.2, 1.7	0.7

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 4: Regressionstabelle für sNfL, mit DML Rechts und Links als nicht signifikante Prädiktoren sowie das Alter, gesamte Kohorte, erster Messzeitpunkt.

mit der Gleichung: $-5,623$ (nicht signifikant) $+0,220*(\text{Alter})+0,838*(\text{DML-med-re})+0,233*(\text{DML-med-li})$. Wobei gezeigt werden konnte, dass Alter als einzige Variable sNfL vorhersagen kann, während DML-med-re und DML-med-li keine signifikante Besserung des Modells brachte. (VIF <10, Durbin-Watson= 1,762) im allgemeinen Modell. Für die CTS Gruppe kam ebenfalls ein signifikantes Modell heraus $F(3,56)=11,281$ $p<0,001$

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	-8.8	-16, -1.4	0.021
Alter (Jahre)	0.19	0.08, 0.31	0.001
Distal Motorische Latenz Rechts (N.medianus) (ms)	1.2	0.04, 2.3	0.042
Distal Motorische Latenz Links (N.medianus) (ms)	0.74	-0.72, 2.2	0.3

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 5: Regressionstabelle für sNfL mit Alter, DML Rechts/Links als Prädiktoren in der CTS Gruppe, erster Messzeitpunkt.

mit der Gleichung: $-8,823+0,195*(\text{Alter})+1,190*(\text{DML-med-re})+0,736*(\text{DML-med-li})$ wobei wieder Alter signifikant sNfL vorhersagen kann ebenso DML-med-re. DML-med-li brachte keine signifikante Verbesserung des Modells brachte, daher kann der Zusammenhang zwischen der distal motorischen Latenz links mit NfL zumindest zum Teil durch das Alter erklärt werden (VIF<10, Durbin-Watson= 1,890).

Jetzt stellt sich klarerweise die Frage, warum nur die rechte Latenz signifikant ist und nicht die linke. Die Wahrheit versteckt sich in den Voraussetzungen für die lineare Regression.

Zum einen müssen die Residuen normalverteilt sein und es darf keine Heteroskedastizität vorliegen (mehr dazu bei den Amplituden am ersten Messzeitpunkt).

White Test: $p=0,002$; modifizierter Breusch-Pagan: $p<0,001$

Im korrigierten Modell (HC3) kommen folgende Werte heraus.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	-8.8	-17, -0.49	0.043
Alter (Jahre)	0.19	0.08, 0.31	0.002
Distal Motorische Latenz Rechts (N.medianus) (ms)	1.2	-0.54, 2.9	0.2
Distal Motorische Latenz Links (N.medianus) (ms)	0.74	-1.3, 2.8	0.5

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 6: Regressionstabelle sNfL mit Alter, DML Rechts und Links, mit HC3 Korrektur, erster Messzeitpunkt.

Damit ist keine der motorischen Latenzen ein signifikanter Vorhersagewert für sNfL und es ist bewiesen, dass der Zusammenhang zumindest teilweise durch das Alter entstanden ist. Dies lässt sich nochmals mittels eines Mann-Whitney U-Tests unterstreichen bei der in der Gruppe 2 eine signifikante Differenz (DML-med-re $U=893$ $Z=-3,997$ $p<0,001$; DML-med-li $U=701$ $Z=-2,099$ $p=0,036$) zwischen den PatientInnen über und unter 60 Jahre zeigte.

3.1.1.3.3 Confoundersuche - Kreatinin

Eine weitere Variable welche NfL beeinflussen kann ist die Nierenfunktion, hier wurde stellvertretend Kreatinin verwendet.

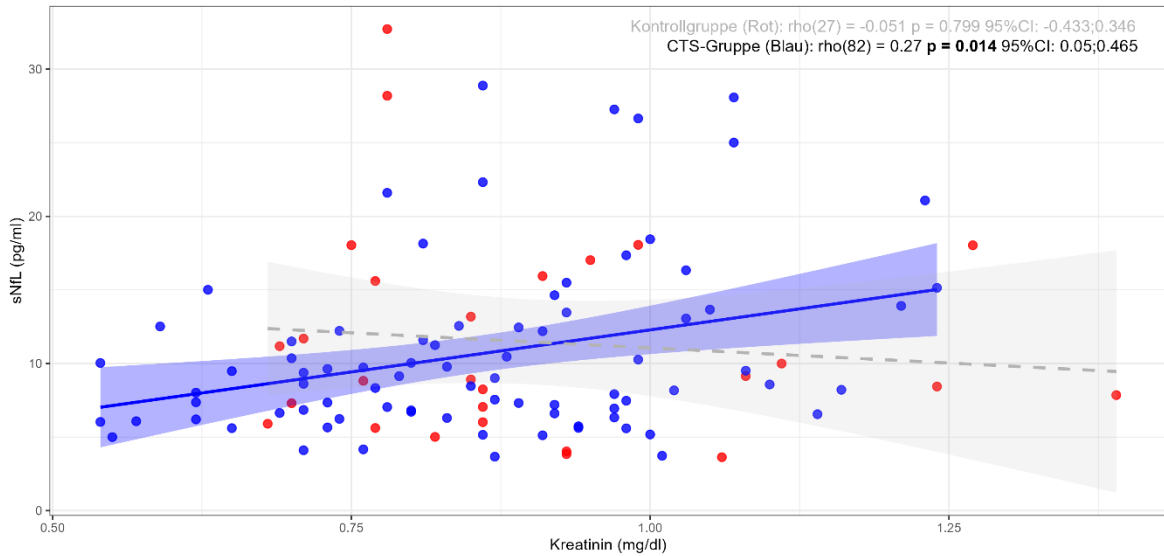


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Kreatinin und der motorischen Latenz des linken Medianusnervs (DML-med-li) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

Wie zu sehen ist, gibt es eine Korrelation zwischen Kreatinin und NfL auch in der CTS-Gruppe: $\rho(82)=0,27$ $p=0,014$ 95%CI: [0,05;0,465] knapp nicht in der Gesamtkohorte ($\rho(109)=0,180$ $p=0,062$ 95% CI [-0,014;0,361]) und Kontrollgruppe (siehe Abbildung).

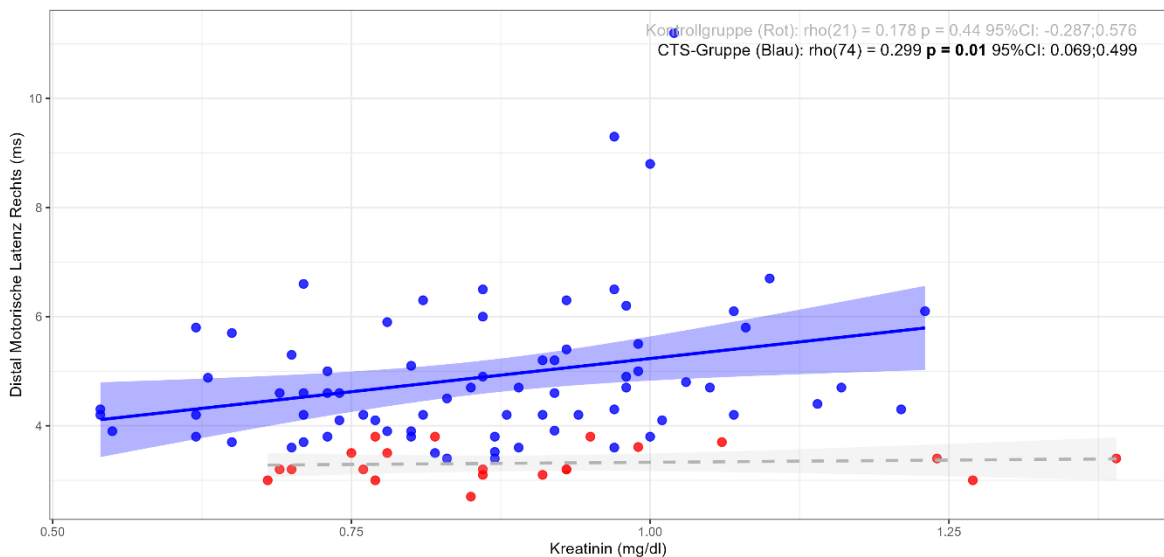


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Kreatinin und der motorischen Latenz des rechten Medianusnervs (DML-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

DML Rechts hat einen positiven Zusammenhang mit Kreatinin in der CTS-Gruppe, jedoch nicht in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung) oder der gesamten Kohorte: $\rho(95)=0,173$ $p=0,094$ 95% CI [-0,036;0,367]

Wie schon oben beschrieben korreliert die distal motorische Latenz links mit dem Alter nur, wenn man den Datensatz nach dem Alter gewichtet, dasselbe gilt leider nicht für Kreatinin (Ungewichtete Korrelation CTS-Gruppe: $\rho(60) = 0,17$ $p = 0,195$ 95%CI [-0,096;0,412], nach Alter gewichtet: $\rho(3160)=0,150$ $p < 0,001$ 95% CI [0,115;0,185]). Sofern man jedoch die Gewichtung rausnimmt, fallen beide Korrelationen weg, selbst mit künstlicher Alterskorrektur ist nur ein schwacher Zusammenhang zwischen DML-med-li und Kreatinin. Statistisch sauberer ist hier eine partielle Korrelation welche in mit $\rho(57)=0,145$ $p=0,273$ ist. Damit gibt es **keinen** signifikanten Zusammenhang zwischen DML Links und Kreatinin.

Nebenbei gibt es einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen DML-med-li und Kreatinin in der Kontrollgruppe: $\rho(17) = 0,629$ $p = 0,007$ 95%CI [0,198;0,856] (Gesamt: $\rho(77)=0,111$ $p=0,337$ 95% CI [-0,123;0,333]).

Es zeigte sich im Mann-Whitney U Test **keine signifikante Differenz zwischen den Kreatininwerten der Kontrollgruppe und CTS-Gruppe** ($U=1027,500$; $Z= -0,558$; $p = 0,577$) Ränge für Kontrollgruppe ($N=27$) betragen 57,94 und für CTS-Gruppe ($N=82$) 54,03.

3.1.1.3.4 Regressionsanalyse von sNfL mit Alter, Kreatinin und den motorischen Latenzen

Es wurde wieder ein (Multiples) Lineares Regressionsmodell (NfL) mit den Variablen Kreatinin und der distal motorischen Latenz rechts versucht. Es zeigte sich hier eine signifikante Regression sowohl mit Kreatinin ($\beta= 8,912$, $p =0,41$) und DML-med-re ($\beta= 1,364$, $p=0,010$). Jedoch wird DML-med-re insignifikant und aus dem Modell exkludiert, sobald das Alter ($\beta= 0,22$, $p<0,001$)(Kreatinin $\beta= 7,9$ $p=0,041$) inkludiert wird.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	-11	-18, -3.3	0.005
Alter (Jahre)	0.22	0.12, 0.32	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	7.9	0.35, 15	0.041
Distal Motorische Latenz Rechts (N.medianus) (ms)	0.66	-0.33, 1.7	0.2

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 7: Regressionstabelle mit und DML-med-re als nicht signifikanter Prädiktor von sNfL sowie Alter und Kreatinin, CTS-Gruppe, erster Messzeitpunkt.

Im Grunde lässt sich das durch die physiologisch abnehmende Nierenfunktion mit dem Alter erklären. Die ebenso mitverantwortlich (durch Akkumulation toxischer Stoffe) verantwortlich sein kann für eine erhöhte distal motorische Latenz.

Dementsprechend ist die Korrelation der rechten distal motorische Latenz und NfL vollkommen durch Confounder erklärbar.

Die lineare Regression mit DML-med-li (eigene Regression, weil DML Links nicht mit Kreatinin korreliert, da es sonst die Ergebnisse für DML-med-re beeinflussen könnte) für NfL gibt ein signifikantes Modell aus ($p=0,006$) für die distal motorische Latenz ($p=0,025$). Sobald jedoch auch hier das Alter ins Modell aufgenommen wird verändert sich der p-Wert von DML-med-li auf 0,232 und steigt auf 0,296 sobald Kreatinin aufgenommen wird.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	-11	-20, -2.7	0.011
Alter (Jahre)	0.23	0.13, 0.33	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	7.8	0.60, 15	0.034
Distal Motorische Latenz Links (N.medianus) (ms)	0.63	-0.56, 1.8	0.3

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 8: Regressionstabelle mit Kreatinin und DML-med-li als nicht signifikante Prädiktoren von sNfL sowie das Alter, CTS-Gruppe erster Messzeitpunkt

Damit ist bewiesen, dass auch die distal motorische Latenz auf der linken Seite und deren Korrelation mit NfL in der CTS-Gruppe einem Konfundierungseffekt unterliegen.

Im Vergleich der Confounder kann argumentiert werden, dass Alter wesentlich stärker ist und bei DML Rechts eine prozentuelle Änderung des Regressionskoeffizienten von 53.1% während Kreatinin nur 5% bewirkt. Darüber hinaus kann Kreatinin alleine DML Links nicht über das Signifikanz-Niveau drücken, das Alter hingegen schon. Damit ist das Alter des wesentlich stärkere Confounder.

3.1.1.3.5 Confounder- und Regressionsanalyse von sNfL zur Differenz der Nervenleitgeschwindigkeiten

Wie oben erwähnt ist das zweite Kriterium der Unterschied der Nervenleitgeschwindigkeit im Verhältnis zum N. radialis. Dementsprechend habe ich eine Variable für die Differenz der beiden erstellt, um die Diagnosen in den Variablen richtig zu kodieren. Interessanterweise korreliert die Δ NLG Variable links mit NfL in auch **isoliert** in der CTS-Gruppe, in Kontrast zu Kontrollgruppe (siehe Abbildung) sowie der gesamten Kohorte: $\rho(40)=-0,066$ $p=0,687$ 95% CI [-0,378;0,260]

(jedoch nicht Δ NLG rechts: Gesamt $\rho(50)=-0,164$ $p=0,255$ 95% CI [-0,430;0,128], Kontrollgruppe: $r(21)=0,078$ $p=0,737$ 95% CI [-0,366;0,493], CTS-Gruppe: $\rho(29)=0,100$ $p=0,608$ 95% CI [-0,288;0,459]).

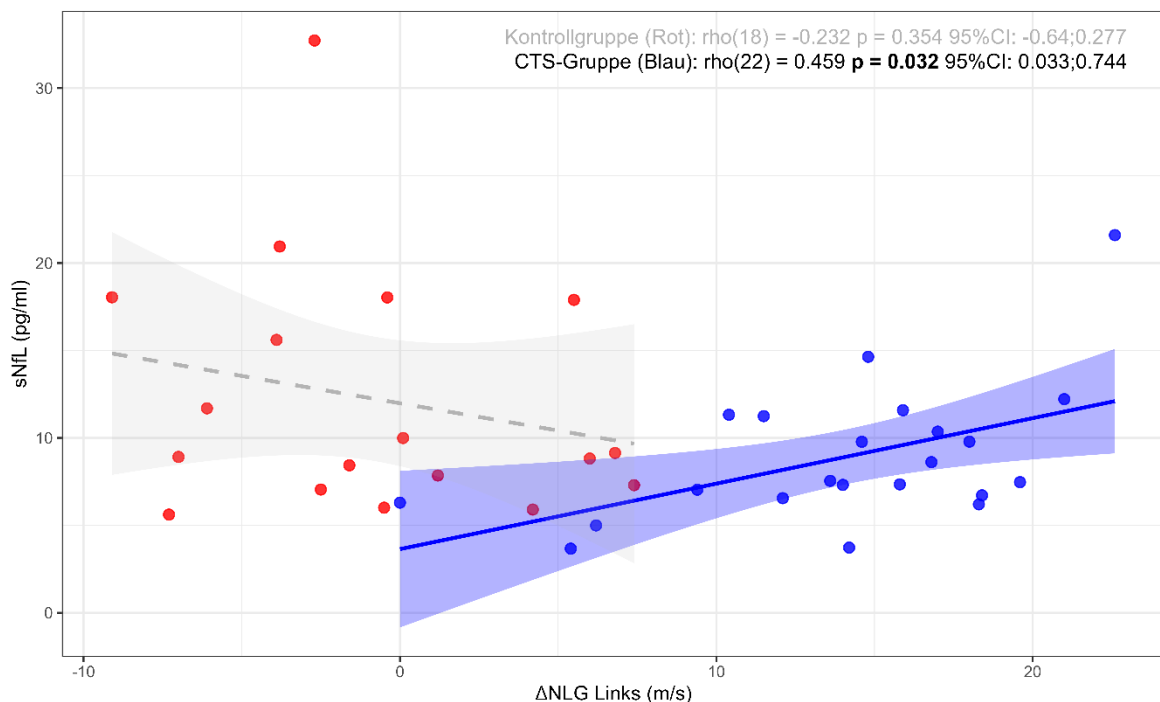


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen sNfL und Δ NLG Links zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

Jedoch nicht mit Alter ($r(22)=0,244$ $p=0,274$ 95% CI [-0,198;0,603]) oder Kreatinin ($r(20)=-0,042$ $p=0,861$ 95% CI [-0,476;0,408])

Interessanterweise lässt sich mit Δ NLG Links ein signifikantes Regressionsmodell bilden. (Modell 1 $p=0,015$, Modell 2 $p=0,001$, Modell 3 $p=0,004$)(Modell 1 = Δ NLG allein, Modell 2 beinhaltet auch noch das Alter, Modell 3 Alter und Kreatinin zuzüglich)

Modell 1: Beta = 0,402 $p=0,015$

Modell 2: Beta = 0,273 $p=0,031$

Modell 3: Beta = 0,292 $p=0,038$

Alter ist im Modell 3 weiterhin signifikant vertreten ($p=0,006$) jedoch wird Kreatinin nie signifikant ($p=0,624$).

Durbin-Watson: 2,009, VIF unter 10. Jedoch ist hier eine deutliche Heteroskedastizität zu sehen, der modifizierte Breusch-Pagan als auch der F-Test sind deutlich unter 0,05 (0,008 und 0,006), dem gegenüberstehend liefert der White-Test ein p von 0,092. Trotzdem habe ich eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern durchgeführt und hier ist Δ NLG Links knapp insignifikant mit einem p von 0,059.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI ¹	p-Wert
Konstante	-6.7	-23, 9.5	0.4
Alter (Jahre)	0.18	0.03, 0.34	0.032
Kreatinin (mg/dl)	2.7	-9.7, 15	0.7
Δ NLG Links (m/s)	0.29	0.01, 0.57	0.059

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 9: Regressionstabelle mit Kreatinin und Δ NLG Links als nicht signifikante Prädiktoren für sNfL sowie das Alter, HC3 Korrektur, CTS-Gruppe, erster Messzeitpunkt

Am wahrscheinlichsten wird es sich um einen statistischen Fehler handeln, da diese Gruppe nur 22 Werte hat. Nichtsdestotrotz interessant.

3.1.1.3.6 Confounder – Body-Mass-Index

Häufig wird in der Literatur davon gesprochen, dass der Body-Mass-Index eine Auswirkung auf NfL hat. Interessanterweise in dieser Kohorte nicht; es korreliert weder mit sNfL noch mit irgendeinem anderen Parameter, auch nicht in den Subgruppen. Daher wurde auf eine Inklusion in der Regressionanalyse verzichtet.

Zusammenhänge am ersten Messzeitpunkt:

BMI-NFL: $\rho(126) = -0,038$ $p = 0,671$ 95%CI: [-0,217;0,143]

CTS-Gruppe: $\rho(95) = -0,008$ $p = 0,937$ 95%CI: [-0,215;0,199]

Kontrollgruppe: $\rho(31) = -0,074$ $p = 0,692$ 95%CI: [-0,426;0,298]

Zusammenhänge am zweiten Messzeitpunkt:

Kontrollgruppe: $\rho(34) = 0,03$ $p = 0,866$ 95%CI: [-0,321;0,374]

CTS-Gruppe: $\rho(57) = -0,039$ $p = 0,771$ 95%CI: [-0,304;0,231]

Gesamt: $\rho(91) = 0,032$ $p = 0,767$ 95%CI: [-0,182;0,242]

3.1.2 Zweiter Messzeitpunkt

3.1.2.1 Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter

Demografische und neurophysiologische Charakteristika der Studienkohorte				
	Gesamt (N=97)	Kontrollgruppe (N=36)	CTS-Gruppe (N=61)	p-Wert
Demografische Daten				
Alter (Jahre)	52.61 ± 13.77	47.78 ± 15.99	55.46 ± 11.50	0.014
Geschlecht, N (%)				
Weiblich	72 (74.2)	27 (75.0)	45 (73.8)	1.000
Männlich	25 (25.8)	9 (25.0)	16 (26.2)	–
BMI (kg/m ²) ¹	26.91 ± 4.57	25.51 ± 4.16	27.74 ± 4.63	0.017
Kreatinin (mg/dL)	0.90 ± 0.16	0.90 ± 0.16	0.87 ± 0.16	0.406
Neurophysiologische Parameter				
DML Medianus Rechts (ms) ²	4.10 [3.61 - 4.70]	3.60 [3.20 - 3.80]	4.59 [4.10 - 5.50]	<0.001
DML Medianus Links (ms) ²	3.50 [3.20 - 3.70]	3.50 [3.20 - 3.70]	4.59 [4.20 - 5.27]	<0.001
Δ NLG Rechts (m/s) ³	3.64 ± 6.04	3.64 ± 6.04	16.93 ± 8.31	<0.001
Δ NLG Links (m/s) ³	2.15 ± 5.52	2.15 ± 5.52	12.95 ± 5.91	<0.001
¹ BMI: Body-Mass-Index ² DML: Distale Motorische Latenz ³ NLG: Nervenleitgeschwindigkeit Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney U-Test verglichen, kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test.				

Tabelle 10: Demografische und neurophysiologische Charakteristika mit Gruppenvergleich der Studienkohorte am zweiten Messzeitpunkt.

Insgesamt gab es 38 Loss of Follow-up.

Insgesamt gab es noch 40 (48,19%) welche das erste Kriterium auf der rechten Seite erfüllt haben, im Vergleich zu 43 (51,81%) von insgesamt 83 welche eine physiologische DML-med-re hatten. Auf der linken Seite gab es dementsprechend noch 69 Messungen, wovon 33 (47,83%) physiologisch und 36 (52,17%) pathologisch waren.

Das zweite Kriterium erfüllten auf der rechten Seite noch 15 (42,86%) PatientInnen von insgesamt 35, 20 (57,14%) waren physiologisch. Auf der Gegenseite gab es insgesamt noch 27 Messungen, wovon 17 (62,96%) physiologisch und 10 (37,04%) pathologisch.

Wie zu sehen ist, sind die DML Werte, signifikant (siehe Tabelle 10) höher in der CTS-Gruppe. Im Gegensatz dazu stehen die NLG Werte, wobei hier die Geschwindigkeiten des N. medianus geringer sind in der CTS-Gruppe, konträr dazu sind die N. radialis Geschwindigkeiten in der Kontrollgruppe erhöht. Das zeigt sich infolge in den signifikanten Erhöhungen der Δ NLG Werte der CTS-Gruppe (siehe Tabelle. 10).

Neurophysiologische Parameter nach PatientInnengruppen							
Deskriptive Statistik der Latenzen, Nervenleitgeschwindigkeiten und Differenzen beim zweiten Messzeitpunkt							
	Anzahl (n)	Mittelwert	SD ¹	Median	IQR ²	Minimum	Maximum
Gesamt							
DML ³ Links (ms)	69	4.33	1.03	4.20	1.20	2.80	8.11
DML ³ Rechts (ms)	82	4.40	1.08	4.10	1.09	2.50	7.70
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	27	46.25	7.74	45.50	11.30	32.40	62.50
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	35	44.85	8.64	42.30	7.55	28.10	62.50
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	27	53.60	6.15	53.90	6.65	39.30	65.20
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	35	54.94	7.80	54.90	11.55	35.70	72.30
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	27	7.35	7.84	5.70	9.40	-7.60	20.10
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	35	10.10	9.80	8.60	9.60	-8.70	36.80
Kontrollgruppe							
DML ³ Links (ms)	23	3.48	0.40	3.50	0.50	2.80	4.10
DML ³ Rechts (ms)	27	3.52	0.39	3.60	0.60	2.50	4.10
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	14	48.91	8.02	47.85	13.17	38.50	62.50
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	18	49.51	8.39	46.65	15.87	40.40	62.50
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	14	51.06	6.24	53.20	8.62	39.30	58.50
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	18	53.16	7.65	50.90	10.53	35.70	65.30
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	14	2.15	5.52	3.65	8.35	-7.60	9.70
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	18	3.64	6.04	6.40	6.65	-8.70	9.60
CTS-Gruppe							
DML ³ Links (ms)	46	4.76	0.98	4.59	1.07	3.20	8.11
DML ³ Rechts (ms)	55	4.84	1.05	4.59	1.40	3.40	7.70
NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	13	43.38	6.57	44.60	7.60	32.40	55.80
NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	17	39.91	5.78	41.10	5.70	28.10	49.20
NLG ⁴ N.radialis Links (m/s)	13	56.33	4.90	54.20	6.60	50.40	65.20
NLG ⁴ N.radialis Rechts (m/s)	17	56.84	7.73	57.10	10.40	45.50	72.30
Δ NLG ⁴ N.medianus Links (m/s)	13	12.95	5.91	13.30	8.90	3.80	20.10
Δ NLG ⁴ N.medianus Rechts (m/s)	17	16.93	8.31	15.80	6.00	5.60	36.80
¹ SD: Standardabweichung							
² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)							
³ DML: Distale motorische Latenz							
⁴ NLG: Nervenleitgeschwindigkeit							

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Parameter nach PatientInnengruppen beim zweiten Messzeitpunkt

3.1.2.2 Deskriptive Statistik des Serum Neurofilament-light-Chains

Zusammenfassung der sNfL ¹ -Werte nach PatientInnengruppen							
Deskriptive Statistik der sNfL ¹ (pg/ml)-Werte am zweiten Messzeitpunkt							
	Anzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	IQR ²	Minimum	Maximum
Gesamt	97	11.43	7.76	9.12	6.56	2.80	40.26
Kontrollgruppe	36	11.61	9.66	7.49	7.70	2.80	40.26
CTS-Gruppe	61	11.32	6.47	9.40	5.17	2.80	34.16

¹ sNfL: Serum Neurofilament Light Chain; ² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)

Tabelle 12: Deskriptive Statistik von sNfL nach PatientInnengruppen am zweiten Messzeitpunkt.

3.1.2.3 Untersuchung von Serum Neurofilament-light-Chain bei neurophysiologisch bestätigten Karpaltunnelsyndrom

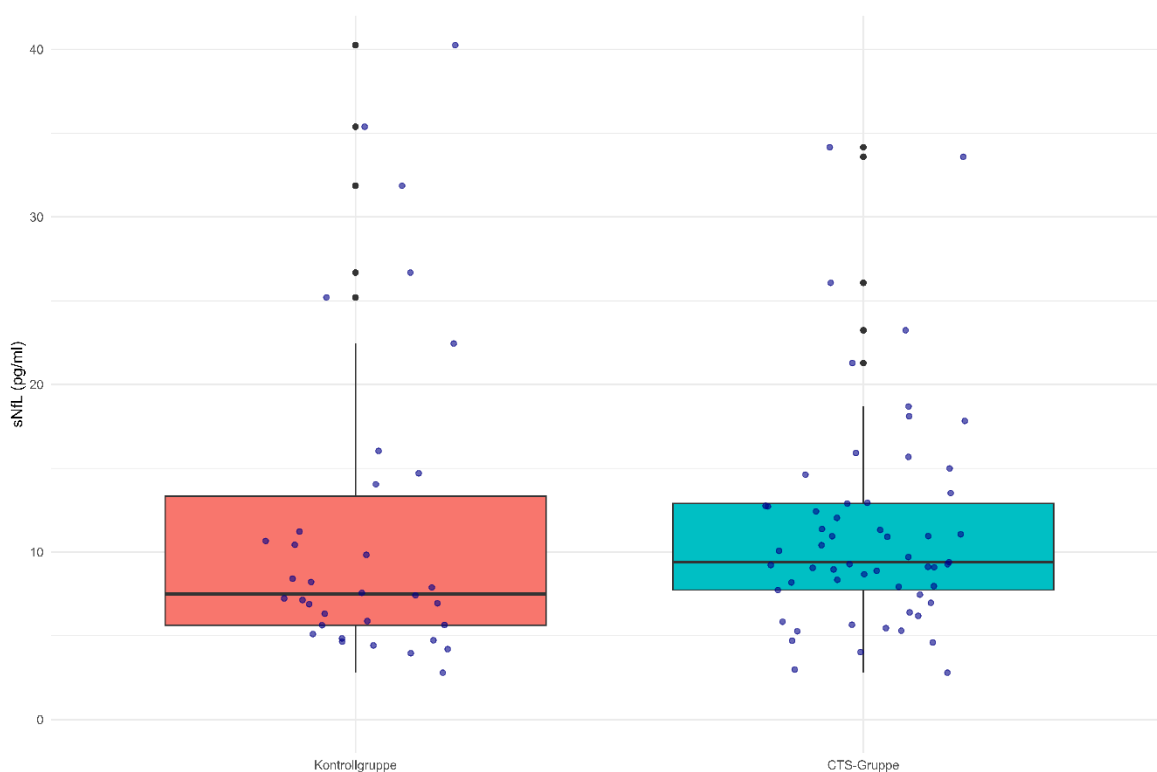


Abbildung 9: Boxplot zum Vergleich von sNfL zwischen Kontrollgruppe (Rot) und CTS-Gruppe (Blau). Zweiter Messzeitpunkt.

Hier habe ich erneut einen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, welcher **keinen signifikanten Unterschied zwischen den NfL-Werten in den Gruppen zeigte (U= 794,00; Z= -1,436; p= 0,151)**. Damit ist davon auszugehen, dass sNfL nicht durch neurophysiologisch bestätigten CTS erhöht wird.

3.1.2.4 Analyse der einzelnen Parameter

Diesmal gab es weder eine vollständige noch eine partielle Korrelationen zwischen NfL und den Werten, welche in Visite 1 korrelierten.

DML Rechts zu sNfL:

Kontrollgruppe: $\rho(25)=0,026$ $p=0,903$ 95% CI [-0,384;0,427]

CTS-Gruppe: $\rho(51)=0,038$ $p=0,792$ 95% CI [-0,248;0,318]

Gesamtgruppe: $\rho(76)=0,186$ $p=0,107$ 95% CI [-0,048;0,401]

DML Links zu sNfL:

Anfrage erfolgreich

Kontrollgruppe: $\rho(22)=0,056$ $p=0,803$ 95% CI [-0,386;0,477]

CTS-Gruppe: $\rho(43)=0,09$ $p=0,566$ 95% CI [-0,225;0,388]

Gesamtgruppe: $\rho(65)=0,082$ $p=0,515$ 95% CI [-0,172;0,326]

Δ NLG Links zu sNfL:

Kontrollgruppe: $\rho(14)=0,455$ $p=0,102$ 95% CI [-0,117;0,8]

CTS-Gruppe: $\rho(12)=0,077$ $p=0,812$ 95% CI [-0,534;0,635]

Gesamtgruppe: $\rho(26)=0,21$ $p=0,303$ 95% CI [-0,204;0,561]

Δ NLG Rechts zu sNfL:

Kontrollgruppe: $\rho(17)=0,309$ $p=0,227$ 95% CI [-0,216;0,696]

CTS-Gruppe: $\rho(15)=-0,329$ $p=0,231$ 95% CI [-0,728;0,236]

Gesamtgruppe: $\rho(32)=0,197$ $p=0,281$ 95% CI [-0,174;0,518]

Es haben sich auch keine weiteren Zusammenhänge zu sNfL im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt ergeben, daher ist eine weitere Untersuchung möglicher Confounder und das Erstellen einer Regressionsgleichung sinnlos.

3.2 Binäre Regression

Eine binäre Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um herauszufinden inwieweit sNfL zu einer CTS-Diagnose beiträgt. Die Überlegung hierhinter ist ein Negativversuch. Bisher wurde immer überlegt, ob ein Karpaltunnelsyndrom den sNfL-Wert erhöhen kann. Sollte dies dem entsprechen, dann müsste ein erhöhter sNfL-Wert auch für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein CTS stehen.

Es lässt sich für den ersten Messzeitpunkt kein signifikantes Modell bilden, außer für die Subgruppe mit erfüllten CTS-Kriterien ($df(1)= 4,548$; $p=0,033$) Hosmer-Lemeshow-Test $df(8)= 9,463$; $r=0,305$ zeigt damit eine hohe Anpassungsgüte und nach Nagelkerkes eine kleine Varianzaufklärung ($R^2 = 0,052$) mit einer Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 3,1%. Jedoch ohne signifikanten Einfluss von NfL (jedoch $r= 0,067$)(dafür mit OR von 0,955).

Bei dem zweiten Messzeitpunkt lässt sich ebenfalls in der gesamten Gruppe kein Modell bilden ebenso in der CTS-Gruppe.

Daher ist bewiesen, dass ein erhöhtes sNfL kein Prädiktor für ein Karpaltunnelsyndrom ist.

Als Letztes möchte ich noch angeben, dass ich beim Ausprobieren mit der binären Regression etwas Interessantes herausgefunden habe. Mit dem BMI lässt sich ein statistisch signifikantes Modell erstellen ($X^2(1)=5,424$; $p=0,020$) mit einer guten Anpassungsgüte (Hosmer-Lemeshow $X^2(8)=9,132$; $p=0,331$).

Bei der regulären Klassifizierung mit einem Trennwert von 0,5 zeigte sich jedoch eine Spezifität von 0 %, was das Modell unbrauchbar machte. Nach einer notwendigen Anpassung des Trennwertes auf 0,75 ergab sich ein aussagekräftigeres Bild: Das Modell erklärt mit einem Nagelkerkes R^2 von 0,063 zwar nur einen kleinen Teil der Varianz, erreichte aber eine Sensitivität von 58,9 % und eine Spezifität von 54,8 %.

Der BMI kann mit $p=0,028$ signifikant das Erscheinen von CTS vorhersagen. Die Odds Ratio von 1,129 (95%-CI [1,013; 1,258]) bedeutet, dass die Chance, an CTS zu erkranken, um 12,9 % steigt, wenn sich der BMI um eine Einheit erhöht.

3.3 Untersuchung der Amplituden in Zusammenhang mit sNFL

3.3.1 Erster Messzeitpunkt

3.3.1.1 Deskriptive Statistik der Amplituden

Zusammenfassung der Amplitudenwerte								
Deskriptive Statistik der Amplituden (in Millivolt (mV)) beim ersten Messzeitpunkt								
	Anzahl (n)	Mittelwert	SD ¹	Median	IQR ²	Minimum	Maximum	p-Wert ³
Gesamt								
Sensibel Links (Finger II)	87	26.85	18.05	23.81	21.58	0.84	93.47	0.002
Sensibel Rechts (Finger II)	105	22.74	14.69	20.79	18.30	1.45	69.92	<0.001
Sensibel Links (Finger I)	40	30.05	19.00	26.77	18.52	4.89	95.71	0.819
Sensibel Rechts (Finger I)	50	25.64	15.76	20.51	17.07	7.93	80.58	0.210
Motorisch Links	89	7.54	2.35	7.34	3.65	1.53	12.90	<0.001
Motorisch Rechts	109	7.86	2.65	7.78	3.44	0.36	14.61	0.002
Kontrollgruppe								
Sensibel Links (Finger II)	20	38.68	21.68	29.77	28.41	11.99	93.47	
Sensibel Rechts (Finger II)	23	35.24	16.49	31.45	21.30	5.51	69.92	
Sensibel Links (Finger I)	18	33.42	24.10	24.54	26.39	5.24	95.71	
Sensibel Rechts (Finger I)	21	29.68	18.82	24.00	24.38	8.05	80.58	
Motorisch Links	20	9.03	1.70	9.38	1.30	4.66	12.06	
Motorisch Rechts	23	9.23	2.10	8.95	2.43	5.49	14.61	
CTS-Gruppe								
Sensibel Links (Finger II)	67	23.32	15.31	21.31	17.76	0.84	70.24	
Sensibel Rechts (Finger II)	82	19.24	12.10	17.51	16.78	1.45	59.22	
Sensibel Links (Finger I)	22	27.29	13.51	27.73	16.40	4.89	54.76	
Sensibel Rechts (Finger I)	29	22.71	12.67	20.40	14.34	7.93	58.77	
Motorisch Links	69	7.11	2.34	6.94	3.37	1.53	12.90	
Motorisch Rechts	86	7.50	2.67	7.57	3.38	0.36	12.23	
¹ SD: Standardabweichung								
² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)								
³ p-Wert aus t-Test (bei Normalverteilung) oder Mann-Whitney-U-Test.								

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Amplituden mit Gruppenvergleich beim ersten Messzeitpunkt.

Wie schon in den Tabellen abzulesen ist gibt es Differenzen im Mittelwert sowie Median der Werte zwischen den Gruppen. Man sieht, dass sowohl Median als auch Mittelwert in der CTS Gruppe fast immer niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den motorischen Amplituden sowohl rechts $t(108)=2,924$ $p=0,002$ als auch links $t(95)=3,181$ $p<0,001$ Bei den sensiblen Amplituden haben die Amplituden des ersten Fingers (AMP-med-I-re und AMP-med-I-li) keinen statistisch signifikanten Unterschied (rechts: $Z = -1,141$; $p=0,210$; links: $Z=-0,157$

p=0,819). In Kontrast zu den Amplituden des zweiten Fingers (AMP-med-II-re: Z=-4,201 p<0,001; AMP-med-II-li: Z=-3,108 p=0,002).

Dies spiegelt die axonale Nervendegeneration dar, welche bei PatientInnen mit CTS zu erwarten ist. Interessant ist jetzt, ob es einen signifikanten Zusammenhang mit sNfL gibt. Da die NfL-Werte nicht normalverteilt sind, habe ich eine Box-Cox-Transformation mit ihnen durchgeführt, um nach einer Pearson-Korrelation zu testen. (Die Spearman-Korrelation gibt aber sehr ähnliche Werte aus.)

3.3.1.2 Untersuchung vom Zusammenhang zwischen sNfL und Amplituden des N. medianus

3.3.1.2.1 Motorische Amplituden

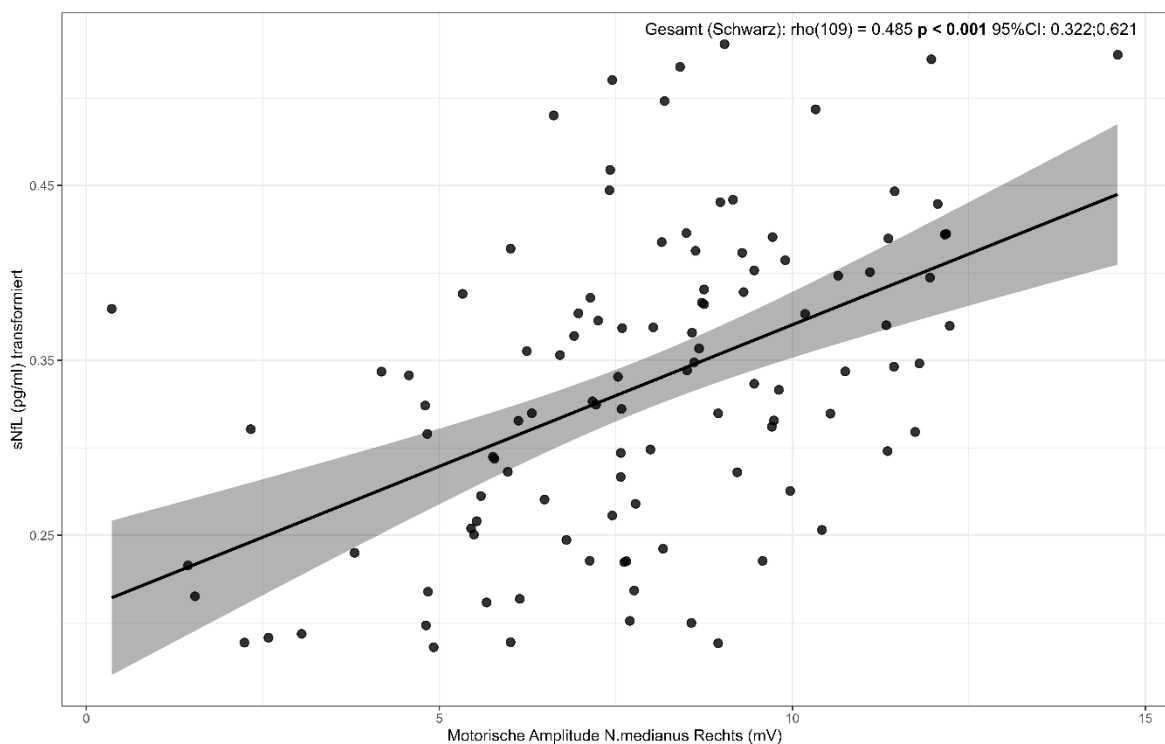


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen sNfL (transformiert) und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) (Da Shapiro-Wilk einen $p = 0,047$ liefert, habe ich mich entschlossen hier die Spearman-Korrelation zu benutzen)

Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation sowohl in dieser Kohorte, jeweils reproduzierbar in den einzelnen Subgruppen (siehe Abbildung 10 und 11).

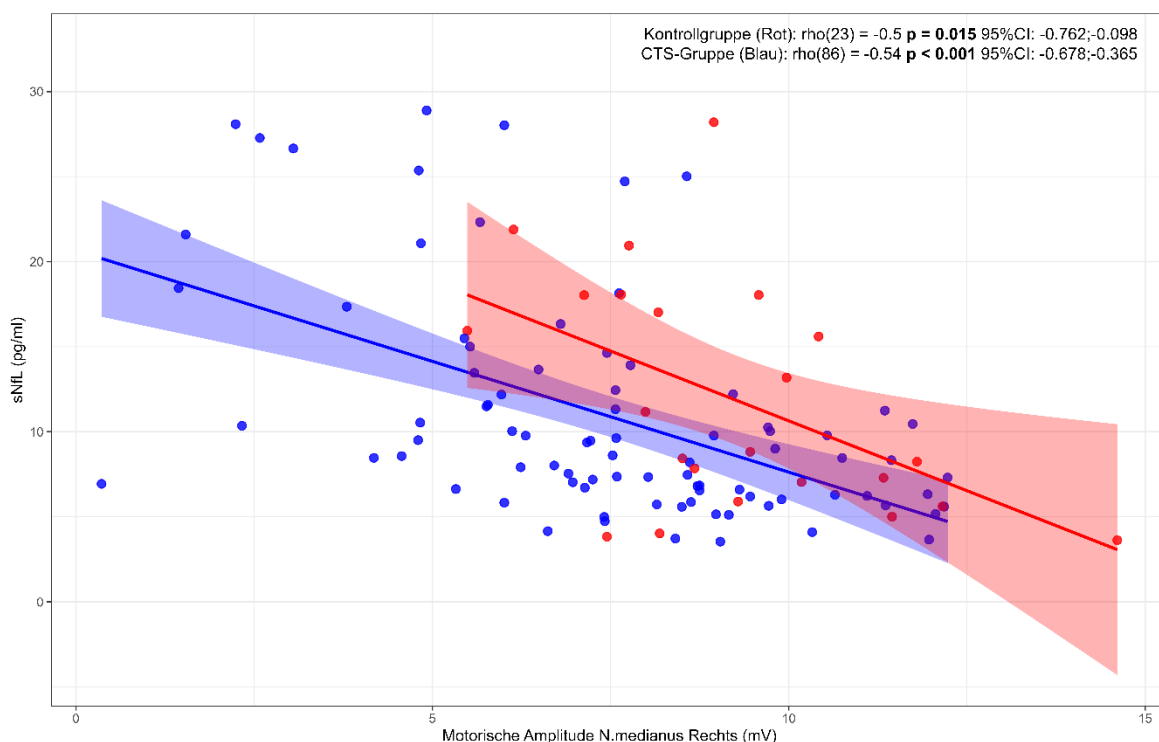


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen sNfL und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe (blau)

Bei AMP-med-li zeigte sich **kein** statistisch signifikanter Zusammenhang weder mit NfL (Kontrollgruppe: rho(20) = -0,041 p = 0,863 95%CI: [-0,486;0,42] CTS-Gruppe: rho(69) = -0,215 p = 0,076 95%CI [-0,435;0,03] Gesamt: rho(89) = -0,121 p = 0,258 95%CI [-0,327;0,096] noch mit dessen transformierter Form (Box Cox) r (89)=0,111 p=0,302 95% CI [-0,100;0,312]

3.3.1.2.2 Sensible Amplituden

Bei den sensiblen Amplituden korrelieren in der Gesamt-Gruppe nur die Werte der zweiten Finger mit sNfL. Hier ist es fraglich, ob das an den fehlenden Messungen der ersten Finger liegt, da hier rechts nur 50 und links 40 vertreten sind. Am zweiten Finger liegen rechts 105 Messungen vor und links 87. Die Vermutung wird unterstützt da bei AMP-med-I-re nur knapp nicht-signifikant mit NfL korreliert (p=0,69). Interessanterweise beginnt AMP-med-I-re mit NfL zu korrelieren, wenn man den Datensatz nach Alter gewichtet.

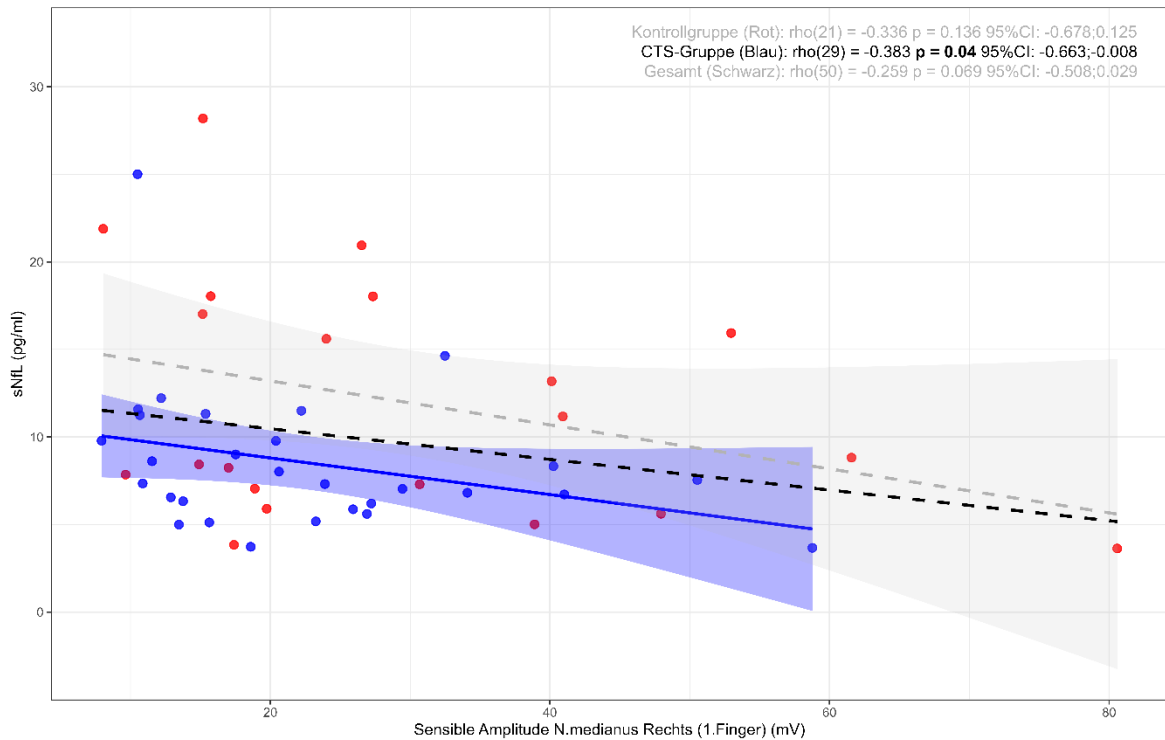


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des ersten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-I-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

Im Kontrast zu der gesamten Kohorte gibt es jedoch eine positive Korrelation (auch ohne Gewichtung) in der CTS-Gruppe zwischen sNfL und der Sensiblen Amplitude am ersten Finger.

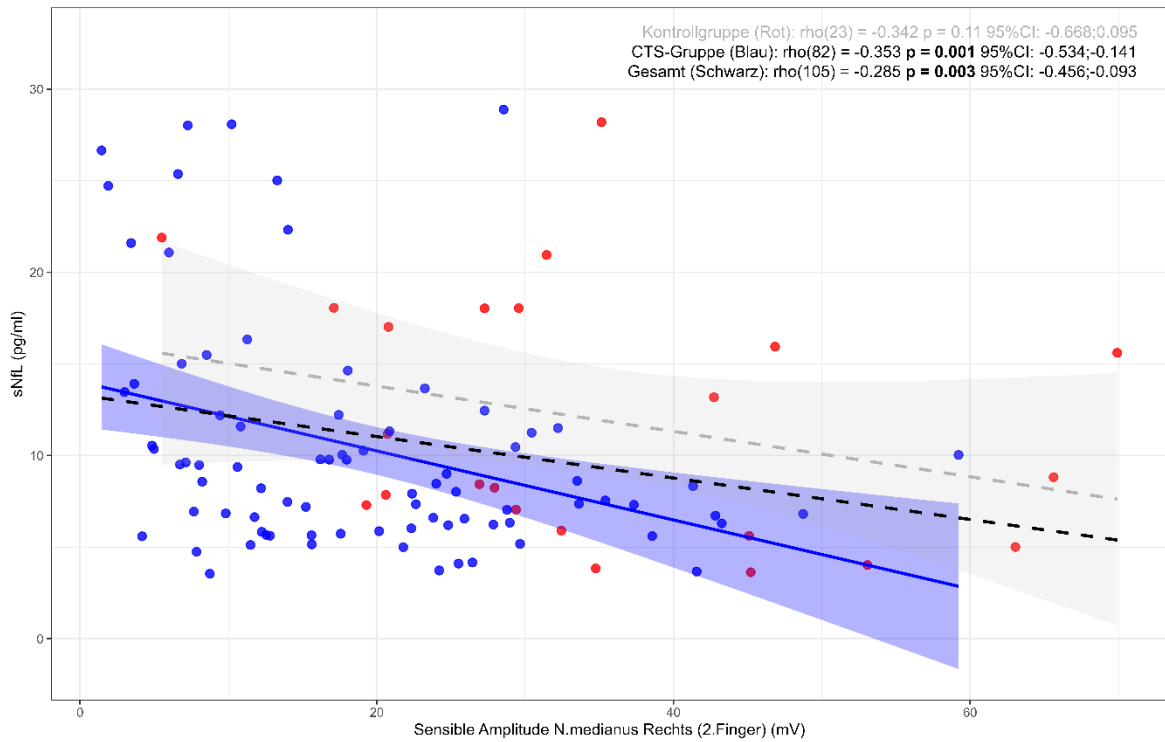


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-II-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

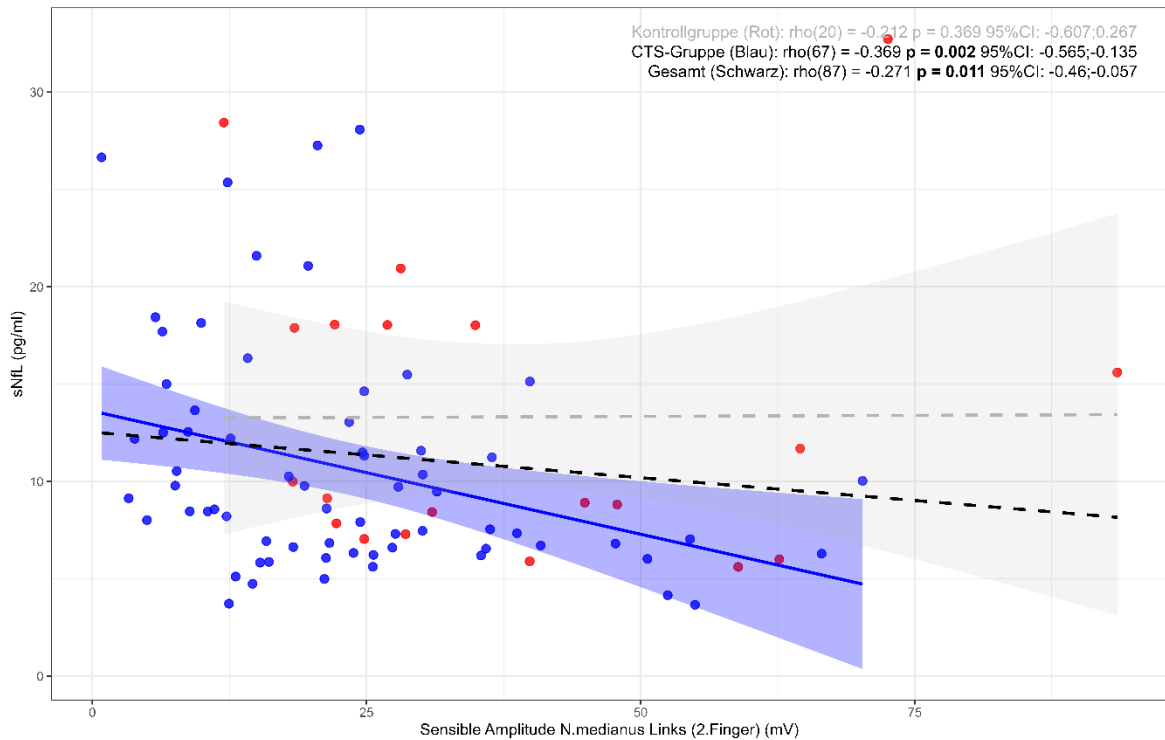


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-II-li) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot/grau) und die CTS-Gruppe (blau)

Wie schon beschrieben gibt es einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen den sensiblen Amplituden der zweiten Finger und sNfL. Dieser Zusammenhang ist ebenso in der CTS Gruppe zu finden, jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

In Kontrast dazu Korreliert AMP-med-I-li in keiner einzigen Gruppe (Kontrollgruppe: $\rho(18) = 0,038$ $p = 0,88$ CTS-Gruppe: $\rho(22) = -0,23$ $p = 0,304$ Gesamt: $\rho(40) = -0,047$ $p = 0,771$) mit sNfL.

Natürlich ist es jetzt fraglich, ob man anhand der Parameter, welche mit NfL korrelieren eine Vorhersage mittels Regression möglich ist oder ob es wie bei der distal motorischen Latenz ein durch Confounder entstandener Effekt ist.

3.3.1.3 Untersuchung des Zusammenhangs der Amplituden mit Alter und Kreatinin

Interessanterweise Korreliert AMP-med-li in keiner Gruppe mit dem Alter (Kontrollgruppe: $r(20) = -0,289$ $p = 0,216$ 95%CI: $-0,649;0,176$ CTS-Gruppe: $r(69) = -0,167$ $p = 0,17$ 95%CI: $[-0,389;0,072]$ Gesamt: $r(89) = -0,182$ $p = 0,087$ 95%CI: $[-0,376;0,027]$). Das erklärt

wahrscheinlich die fehlende Korrelation mit sNfL. Wenig überraschenderweise korrelieren alle anderen Amplituden mit dem Alter.

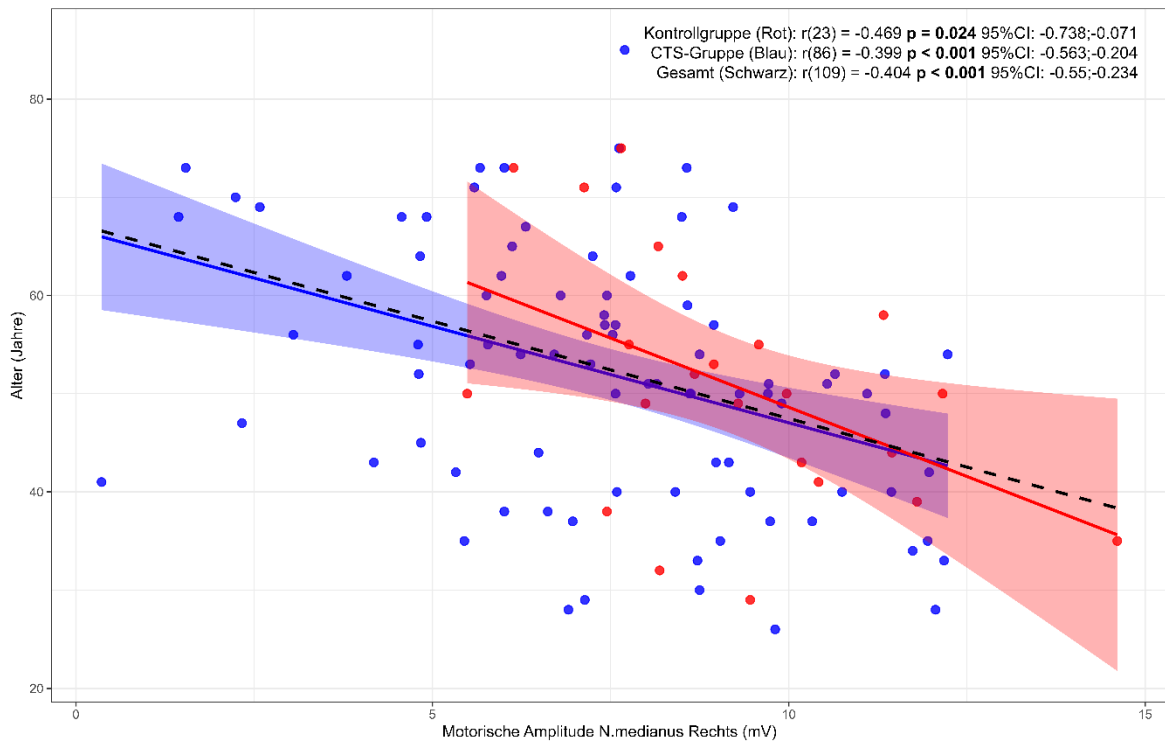


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Alter und der motorischen Amplitude des rechten Medianusnervs (AMP-med-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe

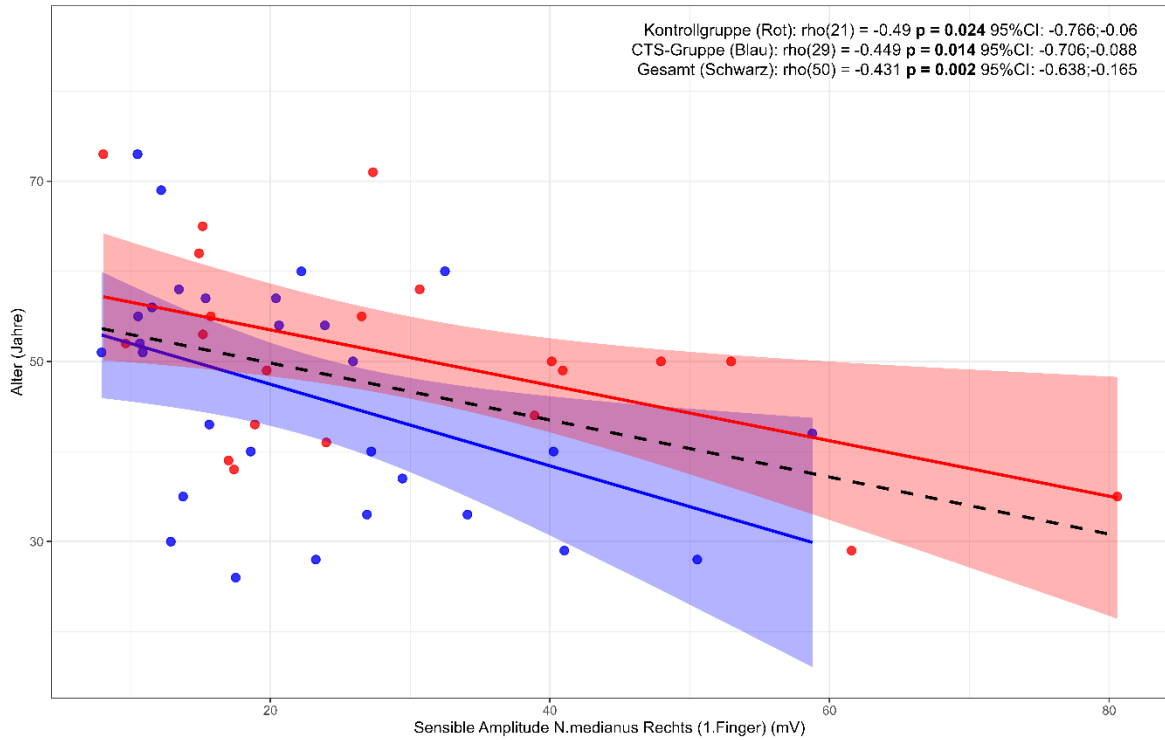


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des ersten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-I-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe (blau)

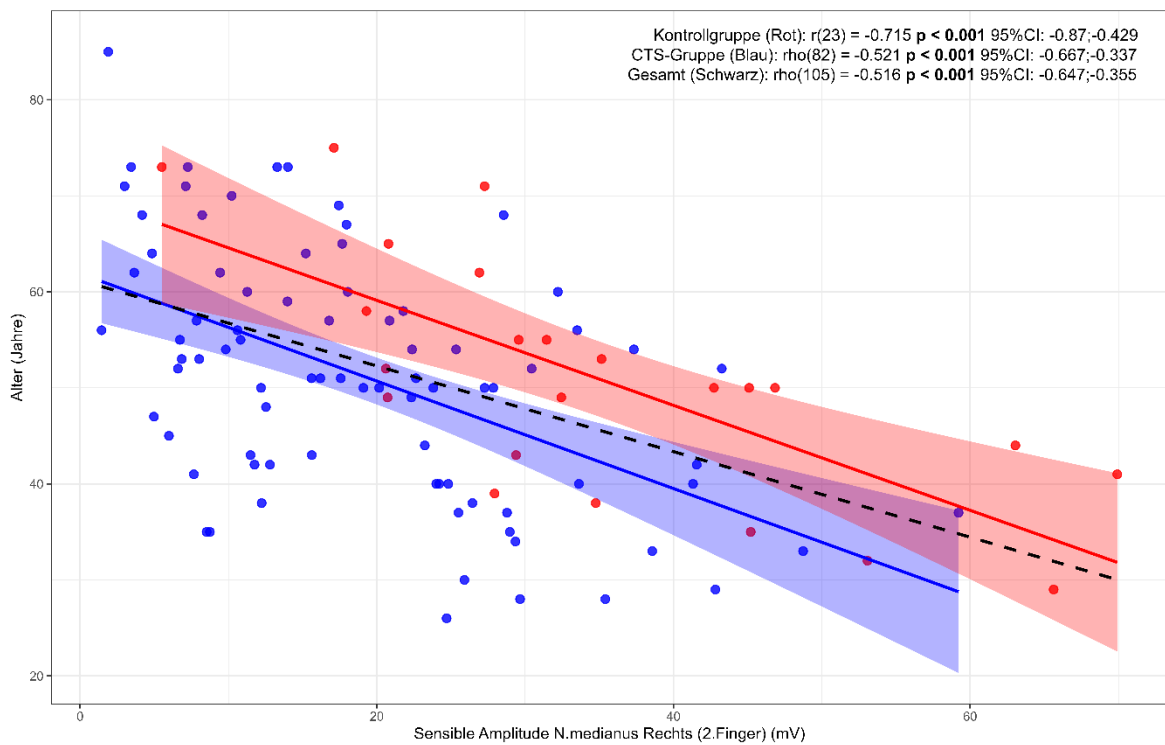


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des rechten Medianusnervs (AMP-med-II-re) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe (blau)

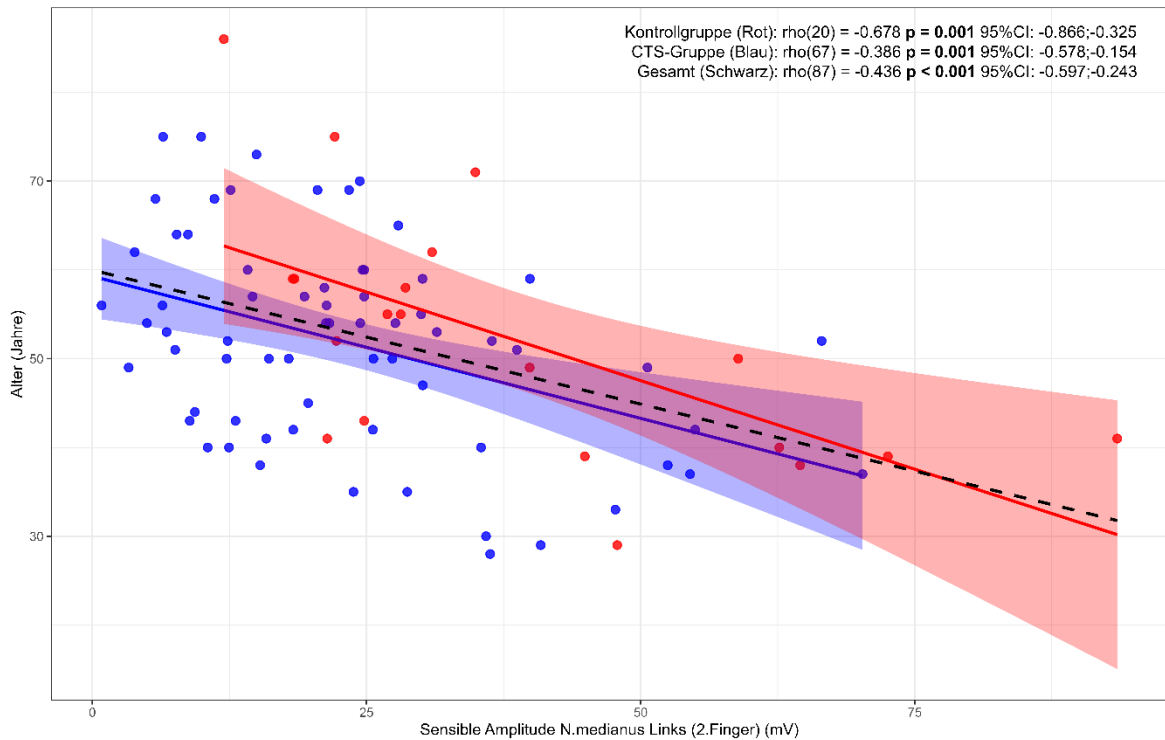


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen dem Alter und der sensiblen Amplitude des zweiten Fingers des linken Medianusnervs (AMP-med-II-li) zum ersten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen für die Gesamtgruppe (schwarz) sowie für die Kontrollgruppe (rot) und die CTS-Gruppe (blau)

AMP-med-I-li hat zwar eine Korrelation mit dem Alter ($\rho(40) = -0,484$ $p = 0,002$ 95% CI [-0,696; -0,194]), da jedoch kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang mit sNfL besteht, ist das nicht weiter interessant.

Interessanterweise gibt es nur eine signifikante Korrelation mit Kreatinin, nämlich die von AMP-med-II-re: $\rho(91) = 0,228$ $p = 0,030$ 95% CI [-0,647; -0,355], diese setzt sich auch in der CTS-Gruppe fort $\rho(70) = -0,301$ $p = 0,011$ 95%CI: [-0,506; -0,064]. Die restlichen Amplituden haben keine signifikante Korrelation mit Kreatinin (weder im Gesamten noch in den Subgruppen). Zur Vollständigkeit hier die Korrelationen für die gesamte Kohorte beschrieben:

AMP-med-re: $r(94) = -0,160$ $p = 0,123$

AMP-med-li: $r(77) = -0,004$ $p = 0,975$

AMP-med-I-re: $\rho(45) = -0,124$ $p = 0,416$

AMP-med-I-li: $\rho(36) = -0,140$ $p = 0,415$

AMP-med-II-li: $\rho(75) = -0,217$ $p = 0,62$

3.3.1.4 Regressionsbeschreibung der Amplituden

3.3.1.4.1 Gesamte Kohorte

Bei der Regressionsgleichung kam ein signifikantes Modell ($p < 0,001$) ($F(2,54) = 18,260$; $R^2 = 0,260$) raus mit der Gleichung $6,548 + 0,188 * (\text{Alter}) - 0,763 * (\text{AMP-med-re})$.

Es konnte gezeigt werden, dass das Alter ($\beta = 0,188$ $p < 0,001$) und AMP-med-re ($\beta = -0,763$ $p < 0,001$) den NfL-Wert vorhersagen kann. Zumindest wenn man, wie ich zu Beginn, einfach in SPSS auf lineare Regression drückt und darüber nicht weiter nachdenkt. Zuallererst, alle anderen Variablen wurden vom Modell ausgeschlossen und sind damit auch sehr wahrscheinlich ein Effekt durch das Alter. Interessant ist nur, dass egal wie man versucht die Regression zu modifizieren, die motorische Amplitude rechts immer als Parameter erhalten bleibt. (VIF immer unter 10)

Die Regression hat mehrere Probleme. Zum einen stimmen die Voraussetzungen nicht ganz (siehe unten bzgl. linearer Zusammenhang), zum anderen muss man schauen ob die Residuen (also die Abweichung der Regressionsgeraden zu den tatsächlichen Messpunkten) normalverteilt sind. Es wird postuliert, dass die „Abweichungen von der Residual-Normalverteilung haben oft keine gravierenden Auswirkungen auf die Ergebnisse einer Regressionsanalyse“ (Norušis 2005, S. 231) hat und nach Bühner & Ziegler (2009, S. 674) ist bei Abwesenheit von Ausreißern ab 100 Fällen eine Verletzung der Normalverteilung der Residuen „weniger problematisch“. Nachdem wir ein $N=109$ haben werde ich den Punkt erstmal zurückstellen. Jedoch sei gesagt, dass hier die Residuen nicht normalverteilt sind (sowohl der Kolmogorov-Smirnov als auch der Shapiro-Wilk Test für die Residuen mit $p < 0,001$ hochsignifikant).

Das zweite Problem stellt die Autokorrelation dar. Zwar ist die Durbin-Watson-Statistik bei 1,913 (als annehmbar gelten Werte zwischen 1 und 3), was gegen eine Autokorrelation in diesem Fall spricht.

Die Heteroskedastizität bezeichnet eine inhomogene Varianz der Residuen, dies kann den T-Wert sowie auch die Signifikanz beeinflussen.

Grundsätzlich sollte die Varianz der Residuen homogen verteilt sein. Eine Heteroskedastizität ist anzunehmen sofern beim Residuen gegen Prognose Plot (Tukey-Anscome-Plot) nach links oder rechts ein Trichter sich bilden lässt. Darüber hinaus kann man mittels Tests herausfinden ob eine Heteroskedastizität. Hierfür gibt es einige Tests. In SPSS jedoch nur den Breusch-Pagan, den modifizierten Breusch-Pagan, den White-Test und den F-Test. Vermutlich wäre der White-Test am besten, da wir keine massive Kurtosis haben und die Normalverteilung der Residuen nicht gegeben ist. Es

ist jedoch in dem Fall egal. Da alle Tests signifikant hier sind. Auszugsweise: White-Test: $p=0,025$, modifizierter Breusch-Pagan-Test: $p=0,006$.

SPSS bietet für solche Probleme die Heteroskedastizität-konsistente Standardfehler an. Grundsätzlich bieten sich HC3 oder HC4 an. Hier wird infolge dann ein Modell ausgegeben, welches die Heteroskedastizität raus rechnet. Das Modell ist signifikant $p<0,001$ und gibt folgende Formel aus: $4,642$ (nicht signifikant) $+0,237*(\text{Alter})-0,740*(\text{AMP-med-re})$ Wobei AMP-med-re mit $p=0,001$ signifikant ist, ebenso wie das Alter mit $p<0,001$. Ähnliches passiert beim Bootstrapping bei dem beide Variablen weiter hochsignifikant sind. Es verhält sich isoliert nur AMP-med-re in dieser Weise. Keine der anderen Amplituden, selbst mit ähnlicher Anzahl an Messpunkten, verhält sich so. Weder die linke Seite noch bei der zweiten Messung (selbst mit Bootstrapping nicht). Schlussendlich muss ich einfach der Logik Vorrang geben. Wenn es eine signifikante Kausalität zwischen NfL und den Amplituden gäbe (Außerhalb vom generellen Altersprozess), müssten mehr Amplituden als AMP-med-re einen signifikanten Vorhersagewert für NfL sein. Es sei noch hier vermerkt, dass Kreatinin in dieser Konstellation auch keinen signifikanten Mehrwert für die Regression bietet. Der statistischen Sauberkeit halber möchte ich noch erwähnen, dass bei der Kurvenanpassung, sowohl das Exponentielle mit einem R^2 von 0.248 1.1% der Streuung von sNfL mehr erklärt als das Lineare mit einem R^2 von 0.237. Daher habe ich sNfL logarithmiert, es folgte dasselbe Ergebnis. ($F(2, 106) = 42,36, p < .001$, VIF bei 1.195, Durbin-Watson bei 2.118, modifizierter Breusch-Pagan bei $p = 0.902$, sowie normalverteilte Residuen. Das Alter hatte einen signifikanten positiven Einfluss ($\beta = 0.484, p < 0.001$). Die motorische Amplitude hatte einen signifikanten negativen Einfluss ($\beta = -0.302, p < 0.001$) wobei zu sehen ist, dass das Alter den stärkeren Einfluss hat, als die Amplitude.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI[†]	p-Wert
Konstante	1.7	1.2, 2.2	<0.001
Alter (Jahre)	0.02	0.01, 0.03	<0.001
Motorische Amplitude N.medianus Rechts (mV)	-0.06	-0.09, -0.03	<0.001

[†] CI = Konfidenzintervall

Tabelle 14: Alter und motorische Amplitude des rechten Medianusnervs als Prädiktoren für ein sNfL transformiert in einer multiplen nicht linearen Regression in der gesamten Kohorte. Bezüglich der sensiblen Amplituden der zweiten Finger, zeigt, wenig überraschend ein signifikantes Gesamtmodell, $F(3, 63) = 5,406, p = 0.002$, das 16,7 % der Varianz erklärte

(korrigiertes $R^2 = 0.167$), wobei jedoch nur das Alter ($B = 0.206, p = 0.002$) ein signifikanter Prädiktor war, während AMP-med-II-re ($p = 0.517$) und AMP-med-II-li ($p = 0.878$) keinen signifikanten Einfluss zeigten, damit ist auch hier ein Konfundierungseffekt vorhanden. (AMP-med-re bleibt signifikant, wenn man die sensiblen Amplituden in der Regression inkludiert)

3.3.1.4.2 Kontrollgruppe

In der Gruppe 1 (Kontrollgruppe) korrelieren AMP-med-II-re, AMP-med-I-re, AMP-med-II-li und AMP-med-I-li sowie AMP-med-li **nicht** mit NfL. Im Gegensatz dazu korrelierte AMP-med-re $r(23)=0,512$ $p=0,013$ 95%CI [0,126;0,763] (bzw: $\rho(23)=-0,500$ $p=0,015$ 95%CI: [-0,762;-0,098]) negativ mit NfL.

Mit dem Alter korrelieren (neben sNfL $\rho(31)=0,563$ $p<0,001$) folgende Variablen: AMP-med-II-re, AMP-med-I-li, AMP-med-re, AMP-med-I-re. AMP-med-II-li

AMP-med-li korreliert als einzige Variable nicht mit dem Alter.

In Summe korreliert also nur AMP-med-re mit NfL jedoch auch mit dem Alter. Insgesamt gibt es jedoch nur wenig PatientInnen in Gruppe 1. Für graphische Darstellungen der Zusammenhänge siehe Kapitel 3.3.1.3 sowie 3.3.1.2.1

.

Für Gruppe 1 wird ein signifikantes ($p=0,004$) Modell ($F(2,20)=7,370$) mit folgender Gleichung verwendet (Konstante nicht signifikant $p=0,442$): $7,506+0,255*(\text{Alter})-0,924*(\text{AMP-med-re})$.

Es konnte gezeigt werden, dass Alter ($\beta=0,254$ $p=0,024$) ein Prädiktor für NfL ist. AMP-med-re ($\beta=-0,924$ $p=0,156$) kann NfL nicht signifikant vorhersagen.

(VIF=1,282;

Dubin-Watson=2,551)

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	7.5	-12, 27	0.4
Alter (Jahre)	0.25	0.04, 0.47	0.024
Motorische Amplitude N.medianus Rechts (mV)	-0.92	-2.2, 0.38	0.2

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 15: Alter sowie die motorische Amplitude des Medianusnervs rechts als nicht signifikanter Prädiktor für sNfL der Kontrollgruppe in einer multiplen Regression.

Shapiro-Wilk ($p=0,081$) und Kolmogorov-Smirnov ($p=0,200$) der Residuen ist jeweils negativ. Daher kann das zumindest als ausreichend normalverteilt angesehen werden.

Auch wenn die Graphische Analyse auf Heteroskedastizität hindeutet, sind sowohl der White ($p=0,683$) als auch Breusch-Pagan ($p=0,918$) insignifikant. Daher kann die Regression als richtig eingeschätzt werden.

(Wenn man eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern durchführt, (HC3 wegen kleiner Stichprobe) ist AMP-med-re trotzdem mit $p=0,059$ insignifikant.)

Um den Prozess nochmal abzusichern habe ich dasselbe nochmal mit der Box-Cox transformierten NfL Variable durchgeführt, die Residuen sind weiterhin nur annähernd normal verteilt, nichtsdestotrotz kommt man auf dasselbe Ergebnis. AMP-med-re: $p=0,158$ in der Regression und White sowie Breusch-Pagan insignifikant. Nach Korrektur mit robusten Standardfehlern ist AMP-med-re ($p=0,235$) weiterhin insignifikant und kann somit bestätigt sNfL nicht vorhersagen, damit unterliegt.

3.3.1.4.3 CTS-Gruppe

In der CTS-Gruppe (Gruppe 2) korreliert wieder das Alter mit NfL ($\rho(96)=0,596$ $p<0,001$)
Sowie AMP-med-re welches auch mit dem Alter korreliert.

AMP-med-li ist knapp nicht signifikant in der Pearson-Korrelation mit $r(69)=0,237$ $p=0,050$ (95%CI 0,001;0,449) korreliert jedoch auch nicht mit dem Alter $r(69)=-0,167$ $p=0,170$; in der Spearman Korrelation wird der Zusammenhang etwas insignifikanter $\rho(69)=-0,215$

p=0,076. AMP-med-I-li korreliert ebenso wenig mit NfL jedoch dafür mit dem Alter. Ebenso gibt es eine negative Korrelation zwischen AMP-med-I-re, AMP-med-II-re, und AMP-med-II-li und NfL. Ebenso korrelieren diese mit dem Alter; AMP-med-II-re (Ebenso mit Kreatinin). Für graphische Darstellungen siehe Kapitel 3.3.1.3.

Zusammengefasst korrelieren also **AMP-med-re, AMP-med-I-re, AMP-med-II-re und AMP-med-II-li mit sNfL sowie mit dem Alter**. AMP-med-I-li korreliert nicht mit sNfL, dafür mit dem Alter, hat jedoch nur 22 Werte. AMP-med-li korreliert weder mit dem Alter noch mit NfL und hat 69 Werte. Daher ist die Frage wieder berechtigt, ob man NfL in den jeweiligen Subgruppen vorhersagen kann mit den Werten, welche mit ihm korrelieren oder ob dies wieder ein Effekt des Alters ist.

In der zweiten Subgruppe wird auch ein signifikantes Modell ausgegeben (p=0,039) $F(5,18)=2,977$ mit der Gleichung (Konstante nicht signifikant): $2,537+0,163*(\text{Alter})-0,311*(\text{AMP-med-re})-0,016*(\text{AMP-med-I-re})-0,017*(\text{AMP-med-II-re})+0,047*(\text{AMP-med-II-li})$

Wobei gezeigt werden konnte, dass wieder das Alter ($\beta=0,163$ p=0,007) als einziges NfL vorhersagen kann. AMP-med-re ($\beta=-0,311$ p=0,267) AMP-med-I-re ($\beta=-0,016$ p=0,764), AMP-med-II-re ($\beta=-0,017$ p=0,818) und AMP-med-II-li ($\beta=0,047$ p=0,364) können NfL nicht signifikant vorhersagen.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI¹	p-Wert
Konstante	2.5	-6.7, 12	0.6
Alter (Jahre)	0.16	0.05, 0.28	0.007
Motorische Amplitude N.medianus Rechts (mV)	-0.31	-0.88, 0.26	0.3
Sensible Amplitude N.medianus Rechts (2.Finger) (mV)	-0.02	-0.17, 0.14	0.8
Sensible Amplitude N.medianus Links (2.Finger) (mV)	0.05	-0.06, 0.15	0.4
Sensible Amplitude N.medianus Rechts (1.Finger) (mV)	-0.02	-0.12, 0.09	0.8

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 16: Alter sowie mehrere Amplituden ohne signifikanten prädiktiven Einfluss in einer multivariaten Regression der sNfL-Werte der CTS-Gruppe.

(Durbin-Watson =1,502; VIF für alle Prädiktoren kleiner als 10)
Die Residuen sind annähernd normalverteilt (Shapiro-Wilk $p=0,843$, Kolmogorov-Smirnov $p=0,200$)

Jedoch ist wieder graphisch eine Heteroskedastizität zu vermuten, jedoch sind White ($p=0,784$) und modifizierter Breusch-Pagen ($p=0,308$) insignifikant. Nichtsdestotrotz habe ich wieder eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern (HC3) durchgeführt. Das Modell ist wieder signifikant ($0,039$) und beinhaltet das Alter ($\beta=0,163$ $p=0,034$), AMP-med-re ($\beta=-0,311$ $p=0,448$), AMP-med-I-re ($\beta=-0,016$ $p=0,878$) AMP-med-II-re ($\beta=0,017$ $p=0,803$) und AMP-med-II-li ($\beta=0,047$ $p=0,414$). Wie zu sehen ist können die Amplituden sNfL nicht vorhersagen.

Man muss jedoch anmerken, dass die Regression in dieser Konstellation nur $N=24$ hat, aufgrund einiger fehlender Werte insbesondere bei AMP-med-I-re. Sofern man dies umgehen will und stattdessen einen paarweisen Fallausschluss durchführt, entsteht ein interessantes Ergebnis. Man bekommt ein signifikantes ($p=0,022$) Modell $F(5,18)= 3,478$ indem das Alter mit einem $p=0,066$ nicht signifikant ist (ebenso die restlichen Amplituden), im Gegensatz zu AMP-med-re mit einem $p=0,033$. Natürlich weichen hier die Residuen weit von der Normalverteilung ab und es besteht eine deutliche Heteroskedastizität.

Dementsprechend ist es deutlich, dass es sich in dem Fall um eine Verzerrung handelt und die Regression keine Aussagekraft hat.

Es zeigt sich dasselbe Phänomen wie beim gesamten PatientInnenkollektiv wenn man AMP-med-I-re aus der Regression nimmt: AMP-med-re wird signifikant (Modell $p<0,001$) $F(4,49)=7,882$ AMP-med-re $\beta=-0,939$ $p=0,003$). Darüber hinaus bleibt der Wert unter robusten Standardfehlern (HC3/HC4) mit einem signifikanten Modell ($p<0,001$) mit $p=0,003$ signifikant (Tatsächlich sogar „signifikanter“ als das Alter mit $p=0,029$). Ähnliches passiert, sobald man ein Bootstrapping durchführt, wobei hier auch AMP-med-II-li signifikant wird. Auf dieses Problem bin ich in 5.1.5.1. bereits eingegangen.

3.3.2 Zweiter Messzeitpunkt

3.3.2.1 Deskriptive Statistik der Amplituden

Insgesamt gab es 38 Loss of Follow-up. Dementsprechend haben noch 61 PatientInnen den CTS-Kriterien entsprochen und waren in Gruppe 2. Die 36 anderen in Gruppe 1.

Zusammenfassung der Amplitudenwerte								
Deskriptive Statistik der Amplituden (in Millivolt (mV)) beim zweiten Messzeitpunkt								
	Anzahl (n)	Mittelwert	SD ¹	Median	IQR ²	Minimum	Maximum	p-Wert ³
Gesamt								
Sensibel Links (Finger II)	69	25.09	16.39	21.18	14.99	1.77	92.17	<0.001
Sensibel Rechts (Finger II)	82	22.27	15.11	18.09	15.38	1.89	63.51	<0.001
Sensibel Links (Finger I)	27	30.89	20.87	25.41	14.31	12.76	110.09	0.185
Sensibel Rechts (Finger I)	35	27.68	23.21	23.22	18.46	3.83	107.98	0.005
Motorisch Links	69	7.38	2.30	7.16	3.30	1.58	13.56	<0.001
Motorisch Rechts	82	7.69	2.43	7.56	3.45	1.61	13.12	<0.001
Kontrollgruppe								
Sensibel Links (Finger II)	24	37.52	19.25	31.34	28.49	8.89	92.17	
Sensibel Rechts (Finger II)	27	34.94	16.71	33.31	31.86	11.25	63.51	
Sensibel Links (Finger I)	14	37.48	26.75	27.80	28.48	14.29	110.09	
Sensibel Rechts (Finger I)	18	37.15	27.87	28.79	16.67	10.40	107.98	
Motorisch Links	23	8.86	1.95	9.21	2.54	4.76	13.56	
Motorisch Rechts	27	9.00	1.64	9.36	2.38	5.22	11.77	
CTS-Gruppe								
Sensibel Links (Finger II)	45	18.46	9.60	17.51	9.99	1.77	56.49	
Sensibel Rechts (Finger II)	55	16.05	9.39	14.78	9.93	1.89	41.44	
Sensibel Links (Finger I)	13	23.79	7.96	21.34	7.24	12.76	40.62	
Sensibel Rechts (Finger I)	17	17.65	10.54	14.80	14.65	3.83	42.54	
Motorisch Links	46	6.65	2.11	6.39	2.68	1.58	11.77	
Motorisch Rechts	55	7.05	2.50	6.93	2.82	1.61	13.12	
¹ SD: Standardabweichung								
² IQR: Interquartilsabstand (Q3-Q1)								
³ p-Wert aus t-Test (bei Normalverteilung) oder Mann-Whitney-U-Test.								

Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Amplituden beim zweiten Messzeitpunkt mit Gruppenvergleich.

Es noch 9 (25%) Männer und 27 (75%) Frauen in Gruppe 1 sowie 16 (26,2%) Männer und 45 (73,8%) Frauen in Gruppe 2.

Auch hier sind wieder signifikante Unterschiede zwischen den Amplituden der CTS-Gruppe und der von der Kontrollgruppe zu sehen. Die CTS-Gruppe ist durchwegs signifikant (bis auf AMP-med-I-re) niedriger, was die axonale Schädigung widerspiegelt, welche die Patienten mit neurophysiologisch bestätigten Medianusschaden ausweisen.

3.3.2.2 Untersuchung vom Zusammenhang zwischen sNfL, Alter, Kreatinin mit den Amplituden des N. medianus

3.3.2.2.1 Motorische Amplituden

Auf der Seite der motorischen Amplituden gibt es in den gesamten Gruppen des zweiten Messzeitpunktes **keine** signifikanten positiven Zusammenhang zwischen AMP-med-re und NfL ($r(74)=0,204$ $p=0,081$ oder AMP-med-li und sNfL ($r(64) = 0.072$ $p = 0,574$) Auch beim zweiten Messzeitpunkt korreliert NfL mit dem Alter. Ebenso wie AMP-med-re mit dem Alter einen negativen Zusammenhang hat ($\rho(80)=-0,277$ $p=0,013$ $95\%CI:[-0,473;-0,054]$) und Zusammenhang mit AMP-med-re und Kreatinin ($r(75)=-0,264$ $p=0,022$ $95\%CI [-0,463;-0,039]$). Darüber hinaus korreliert bei der zweiten Visite das Alter mit Kreatinin ($\rho(102)=0,207$ $p=0,037$ $95\%CI:[0,007;0,391]$). AMP-med-li korreliert weder mit Alter noch mit Alter ($r(68)= -0,081$ $p= 0.510$) oder Kreatinin ($\rho(62)= 0,048$ $p= 0.712$).

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass bei den Gruppen, welche die CTS-Kriterien nicht erfüllen (Kontrollgruppe) es keine Korrelationen gab. AMP-med-re hat weder mit sNfL ($r(23)=0,077$ $p=0,726$) noch mit dem Alter ($r(25)=0,019$ $p=0,927$) oder dem Kreatinin ($r(23)=-0,228$ $p=0,296$) einen signifikanten Zusammenhang. Ebenso bei AMP-med-li (sNfL: $r(21) = 0,325$ $p = 0,151$; Alter: $r(22) = - 0,098$ $p = 0,665$, Kreatinin: $\rho(19) = - 0,097$ $p = 0,691$).

In der CTS-Gruppe sieht es ähnlich aus. AMP-med-re hat keine signifikante Korrelation mit NfL ($\rho(51)=-0,156$ $p=0,273$) jedoch wieder mit dem Alter und Kreatinin ($r(55)=-0,293$ $r=0,03$ $95\%CI [-0,518;-0,3]$ ($r(52)=-0,335$ $p=0,015$ $95\%CI [-0,557;-0,068]$). AMP-med-li (sNfL: $\rho(43) = -0,037$ $p= 0.812$) hat auch hier keine signifikanten Zusammenhänge (Alter: $r(46) = 0,089$ $p= 0.558$, Kreatinin: $r(43) = 0,089$ $p= 0.571$)

Da AMP-med-re am ersten Messzeitpunkt sich speziell verhalten hat, sich diese Problematik hier nicht wiederholt, habe ich einen T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt, das Ergebnis war statistisch nicht signifikant, $t(71) = 0,983$, $p = 0.329$. Das 95%-Konfidenzintervall für die mittlere Differenz reichte von $-0,22$ mV bis $0,65$ mV und

beinhaltet somit die Null, was das nicht-signifikante Ergebnis bestätigt. Daher wird die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Werten gibt, beibehalten.

3.3.2.2.2 Sensible Amplituden

Bei der Analyse der Korrelationen gab es auf der Seite der sensiblen Amplituden wenig Überraschungen. Es korrelierte eine einzige mit NfL, nämlich AMP-med-II-re $\rho(73)=-0,280$ $p=0,016$ 95% CI [-0,485; -0,046]. Was bedeutet, dass, sobald die Amplitude sinkt, NfL steigen würde.

Bei den anderen sensiblen Amplituden wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit NfL entdeckt. AMP-med-I-re: $\rho(31)=-0,121$ $p=0,517$ AMP-med-I-li: $\rho(25)=-0,199$ $p=0,340$ AMP-med-II-li: $\rho(61)=-0,156$ $r=0,229$

Mit dem Alter korrelierte jede der sensiblen Amplituden:

AMP-med-I-re: $\rho(34)=-0,482$ $p=0,004$ 95% CI [-0,710;-0,162] AMP-med-II-re: $\rho(79)=-0,491$ $p<0,001$ 95%CI [-0,646;-0,297] AMP-med-I-li: $\rho(26)=-0,434$ $p=0,27$ 95% CI [-0,709;-0,044] AMP-med-II-li: $\rho(65)=-0,294$ $p=0,018$ 95%CI [-0,507; -0,046]

klarerweise korrelieren die sensiblen Amplituden untereinander. Darüber hinaus sollte noch notiert sein, dass keine der sensiblen Amplituden mit Kreatinin korreliert.

Interessant hierbei ist nur die Korrelationen von AMP-med-II-re, da diese als Einzige eine signifikante Korrelation mit NfL hat.

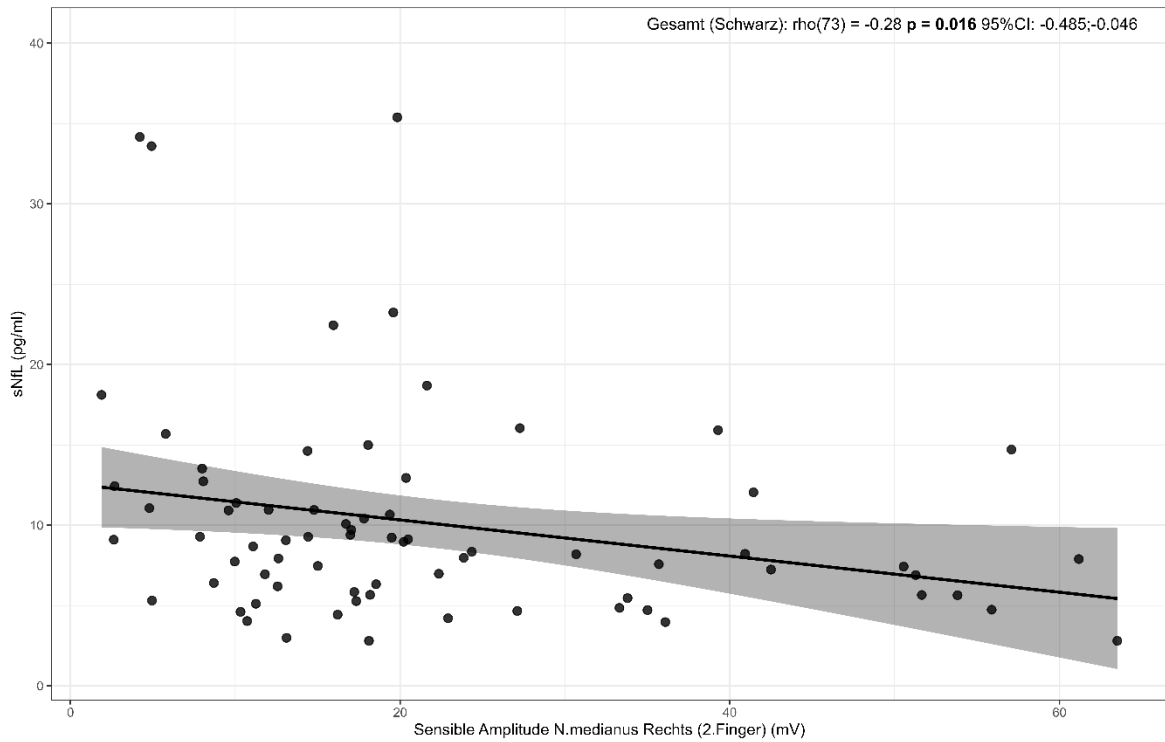


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des rechten Medianusnervs am zweiten Finger (AMP-med-II-re) zum zweiten Messzeitpunkt. Dargestellt ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen die gesamte Kohorte (schwarz)

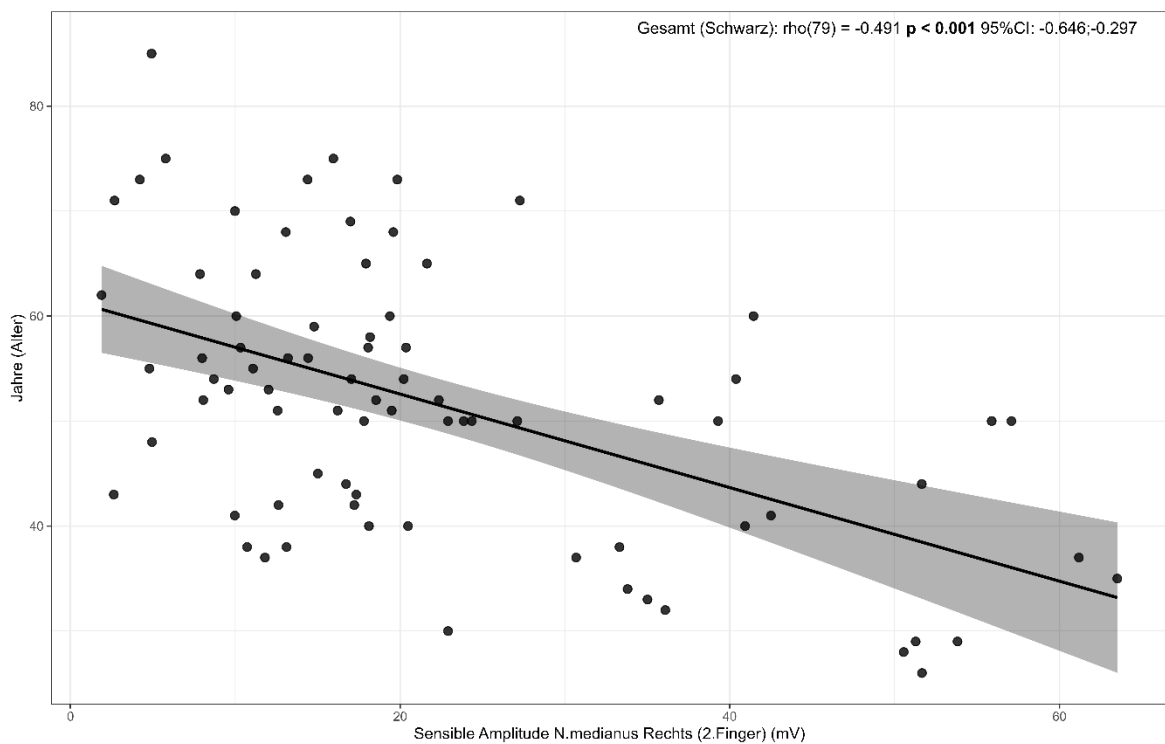


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen sNfL und der sensiblen Amplitude des rechten Medianusnervs am zweiten Finger (AMP-med-II-re) zum zweiten Messzeitpunkt. Dargestellt

ist das Streudiagramm mit Regressionslinien und 95 %-Konfidenzintervallen die gesamte Kohorte (schwarz)

Wenn man sich die Subgruppen ansieht, entstehen einige interessante Veränderungen: So beginnt AMP-med-II-li in Gruppe 1 mit NfL zu korrelieren. ($\rho(21)=0,445$ $p=0,043$ 95%CI: [-0,742;-0,003]). Während AMP-med-II-re in dieser Subgruppe nicht mit NfL korreliert ($\rho(23)=-0,97$ $p=0,660$ 95%CI [-0,499;0,34]) jedoch weiterhin mit dem Alter ($\rho(25)=-0,568$ $p=0,003$ 95% CI [-0,791;-0,211]) ganz im Gegensatz zu den restlichen sensiblen Amplituden, die in der Gruppe ohne erfüllte CTS-Kriterien nicht mit dem Alter korrelieren.

In der CTS Gruppe (Gruppe 2) gibt es keine statistisch signifikante Verbindung zwischen AMP-med-II-re ($\rho(50)=-0,201$ $p=0,163$ 95%CI: [-0,46;0,091]) sowie AMP-med-II-li ($\rho(40)=-0,011$ $p=0,945$) und NfL. Auch in dieser Subgruppe korreliert AMP-med-II-re als einzige Variable mit dem Alter ($\rho(54)=-0,318$ $p=0,019$ (95% CI -0,545;-0,047)). Interessanterweise besteht in dieser Subgruppe auch ein positiver Zusammenhang mit Kreatinin bei AMP-med-II-re ($\rho(51)=-0,304$ $p=0,030$ 95%CI: [-0,541;-0,023])). Hier ist auch anzumerken, dass Kreatinin in dieser Subgruppe keine signifikante Korrelation mit dem Alter hat.

3.3.2.3 Regressionsbeschreibung der Amplituden

Basierend auf derselben Logik wie vorhergehend ist jetzt fraglich, warum genau nur der Finger der rechten Seite eine Korrelation mit sNfL aufweisen. Ebenso ist fraglich, warum nur der sensible Ast auf dem zweiten Finger.

Daher wurde wieder eine Regression versucht. Bei der Regressionsgleichung ergab sich ein signifikantes Modell ($p<0,001$)($F(2,71)= 36,735$; $R^2=0,509$) mit der Gleichung $-11,569 + 0,398*(\text{Alter}) + 0,056*(\text{AMP-med-II-re})$.

Es konnte gezeigt werden, dass das Alter ($\beta= 0,398$ $p<0,001$) den NfL-Wert vorhersagen kann. AMP-med-II-re ($\beta=0,042$ $p=0,183$) kann NfL nicht signifikant vorhersagen. Daher ist es am ehesten wieder ein Altersphänomen. Die Durbin-Watson-Statistik war 1,543, was im annehmbaren Bereich ist. VIF: 1,341

Diese Regression leidet jedoch unter Heteroskedastizität. (White-Test: $p<0,001$ (ebenso modifizierter Breusch-Pagan $p<0,001$))

Daher wurde nochmal eine Parameterschätzung mit robusten Standardfehlern (HC4) durchgeführt, welche wieder ein signifikantes Modell ($p<0,001$) ausgab, $F(2,71)=36,735$. Die Gleichung hier war: $-11,569+0,398*(\text{Alter}) +0,056*(\text{AMP-med-II-re})$.

Merkmal	Koeffizient (β)	95% CI ¹	p-Wert
Konstante	-11	-18, -4.2	0.003
Alter (Jahre)	0.40	0.26, 0.53	<0.001
Sensible Amplitude N.medianus Rechts (2.Finger) (mV)	0.06	-0.02, 0.13	0.15

¹ CI = Konfidenzintervall

Tabelle 18: Alter als Prädiktor sowie AMP-med-II-re ohne signifikanten prädiktiven Einfluss in einer multivariaten Regression der sNfL-Werte am zweiten Messzeitpunkt.

Es konnte auch hier gezeigt werden, das Alter NfL vorhersagen kann. Jedoch nicht AMP-med-II-re

Damit ist auch hier ein Konfundierungseffekt bewiesen.

Wenn man alle Amplituden mittels Einschluss in eine Regression eingibt. Entsteht ein nicht-signifikantes Modell ($p=0,457$) in dem jede Variable über $p=0,05$ liegt. Sofern man einen schrittweisen Einschluss nimmt, wird jede andere Variable aus dem Modell exkludiert, bis auf das Alter. Insgesamt bleibt das Modell dann signifikant sowie das Alter. Da bei der CTS-Untergruppe keine Amplitude mit NfL korreliert, macht es wenig Sinn diese nochmal getrennt in eine Regression einzugeben. Zumal die Stichprobengröße immer kleiner wird. Nichtsdestotrotz kommt auch hier $F(2,48)=25,410$ $p<0,001$, ein signifikantes Modell raus. Indem Alter $\beta=0,406$ $p<0,001$ als einziges eine Vorhersage bezüglich NfL treffen kann. AMP-med-II-re $\beta=0,047$ $p=0,532$ kann NfL nicht vorhersagen. Ebenso mit HC4 Korrektur ($p= 0,545$).

4. Diskussion

Die initiale Frage war, ob PatientInnen mit neurophysiologisch diagnostizierten Karpaltunnelsyndrom einen erhöhten Serum Neurofilament light chain-Wert aufweisen. Die Antwort ist, zumindest in dieser Kohorte, klar: Nein. Insgesamt war es jedoch wichtig die einzelnen Parameter auf einen Zusammenhang mit sNfL zu untersuchen. Insbesondere Werte, welche pathologische Ausmaße in Rahmen vom Karpaltunnelsyndrom aufweisen wie z.B. die distal motorische Latenz. Im Grunde kann jedoch die Arbeit mit einem Satz zusammengefasst werden: „Correlation does not equal causation“. Dies war insbesondere sichtbar, da jeder der Parameter, welche ich untersucht habe, einen starken Zusammenhang mit dem Alter hat, welches wiederum auch einen starken Zusammenhang mit sNfL besitzt.

Die Kohorte ist stark asymmetrisch, in der CTS-Gruppe sind 96 gegen 31 in der „Kontrollgruppe“ und selbst diese wurden mit dem Verdacht auf Karpaltunnelsyndrom zugewiesen. Z-Scores, welche bereits das Alter und BMI beinhalten wären eine bessere Möglichkeit zur Analyse. Eine andere Vorgehensweise, welche solidere Daten produzieren würde, wäre eine Fall-Kontroll-Studie mit paarweiser Zuordnung nach Alter, Nierenfunktion und BMI.

Darüber hinaus erfüllen viele der Parameter entweder im gesamten Kollektiv oder in der jeweiligen Subgruppe einige Voraussetzungen nicht. Zwar gilt: „Man müsste von einem Wunder reden, wenn in einer empirischen Studie eine solche Voraussetzung tatsächlich perfekt erfüllt wäre“ (Baltes-Götz, 2022) und ebenso lautet die relevante Frage ob die Verletzung der Voraussetzung tolerierbar ist (oder eben nicht), jedoch gibt es hierfür kein objektives Verfahren (Baltes-Götz, 2022).

Statistisch wäre eine Exploration mittels Random-Forest-Modell sowie eines Partial-Dependence Plots interessant gewesen, auch zur Visualisierung der Confounder. Ich möchte hier die Problematik von AMP-med-re im ersten Messzeitpunkt hervorheben. Klarerweise muss man sagen, dass es in der generellen Population mehr Rechts- als Linkshänder gibt, was die Wahrscheinlichkeit für ein CTS an der rechten Seite erhöht. Jedoch gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Amplituden, selbst bei der Subgruppe, welche nur auf der rechten Seite CTS haben. Klarerweise gibt das wenig Aussage zu der Regression, jedoch ist fraglich, wie sich zwei verbundene Werte so verhalten können insbesondere, wenn gleichartige Werte eben nicht diesen Zusammenhang zeigen und damit einen Gegenbeweis bieten.

Letztendlich gilt wirklich: „All models are wrong but some are useful“ (Box, 1979)

5. Literaturverzeichnis

Aamodt, W.W. *et al.* (2021) ‘Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Cognitive Decline in Parkinson Disease.’, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 36(12), pp. 2945–2950. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.28779>.

Abdelhak, A., Benkert, P., *et al.* (2023) ‘Neurofilament Light Chain Elevation and Disability Progression in Multiple Sclerosis.’, *JAMA neurology*, 80(12), pp. 1317–1325. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3997>.

Abdelhak, A., Barba, L., *et al.* (2023) ‘Prognostic performance of blood neurofilament light chain protein in hospitalized COVID-19 patients without major central nervous system manifestations: an individual participant data meta-analysis’, *Journal of Neurology*, 270(7), pp. 3315–3328. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11768-1>.

- Alagaratnam, J. *et al.* (2021) Correlation between cerebrospinal fluid and plasma neurofilament light protein in treated HIV infection: results from the COBRA study', *Journal of Neurovirology*, 28(1), p. 54. Available at: <https://doi.org/10.1007/S13365-021-01026-3>.
- Altmann, P. *et al.* (2020) 'Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome', *Journal of Neuroinflammation*, 17(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S12974-020-01737-0>.
- Andary, M.T. *et al.* (1996) 'Comparison of sensory mid-palm studies to other techniques in carpal tunnel syndrome.', *Electromyography and clinical neurophysiology*, 36(5), pp. 279–85.
- Andersson, M. *et al.* (2021) 'Signs of neuroaxonal injury in preeclampsia—A case control study', *PLoS ONE*, 16(2), p. e0246786. Available at: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0246786>.
- Angelopoulou, E. *et al.* (2021) CSF and Circulating NfL as Biomarkers for the Discrimination of Parkinson Disease From Atypical Parkinsonian Syndromes: Meta-analysis.', *Neurology. Clinical practice*, 11(6), pp. e867–e875. Available at: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001116>.
- Ashton, N.J. *et al.* (2021) A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light', *Nature Communications*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23620-z>.
- Axelsson, M. *et al.* (2018) 'Neurofilament light protein levels in cerebrospinal fluid predict long-term disability of Guillain-Barré syndrome: A pilot study', *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(2), pp. 143–150. Available at: <https://doi.org/10.1111/ANE.12927>.
- Bacioglu, M. *et al.* (2016) 'Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases.', *Neuron*, 91(1), pp. 56–66. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.018>.
- Bäckström, D. *et al.* (2020) 'NfL as a biomarker for neurodegeneration and survival in Parkinson disease.', *Neurology*, 95(7), pp. e827–e838. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010084>.
- Balajková, V. *et al.* (2025) 'Elevated serum neurofilament light chain levels in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study', *Lupus Science and Medicine*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1136/LUPUS-2024-001309>.
- Baltes-Götz, B. (2022) *Lineare Regressionsanalyse mit SPSS*. Available at: <https://www.uni-trier.de/?id=54994>.
- Barro, C. *et al.* (2018) 'Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis.', *Brain : a journal of neurology*, 141(8), pp. 2382–2391. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>.

Benatar, M. *et al.* (2019) ‘Neurofilaments in pre-symptomatic ALS and the impact of genotype’, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 20(7–8), pp. 538–548. Available at: <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1646769>.

Benatar, M. *et al.* (2020) ‘Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS’, *Neurology*, 95(1), pp. 59–69. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009559>.

Benkert, P. *et al.* (2022) ‘Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study.’, *The Lancet. Neurology*, 21(3), pp. 246–257. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00009-6).

Benussi, A. *et al.* (2020) ‘Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau181 in frontotemporal lobar degeneration.’, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(9), pp. 960–967. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323487>.

Bischof, A. *et al.* (2018) ‘Serum neurofilament light chain: A biomarker of neuronal injury in vasculitic neuropathy’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(7), pp. 1093–1094. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212045>.

Bjornevik, K. *et al.* (2021) ‘Prediagnostic Neurofilament Light Chain Levels in Amyotrophic Lateral Sclerosis’, *Neurology*, 97(15), pp. E1466–E1474. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012632>.

Bomont, P. *et al.* (2000) ‘The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy’, *Nature Genetics*, 26(3), pp. 370–374. Available at: <https://doi.org/10.1038/81701>.

Box, G.E.P. (1979) ‘Robustness in the Strategy of Scientific Model Building’, in *Robustness in Statistics*. Elsevier, pp. 201–236. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-438150-6.50018-2>.

Boylan, K.B. *et al.* (2013) ‘Phosphorylated neurofilament heavy subunit (pNF-H) in peripheral blood and CSF as a potential prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis.’, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(4), pp. 467–72. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303768>.

Brettschneider, J. *et al.* (2006) ‘Neurofilament heavy-chain NfH(SMI35) in cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes.’, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(12), pp. 2224–7. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.21124>.

Bridel, C. *et al.* (2019) ‘Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis’, *JAMA Neurology*, 76(9), pp. 1035–1048. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2019.1534>.

Buchner, H. and Schönlau, L. (2019) *Diagnose des Karpaltunnelsyndroms Schritt für Schritt“ Neurologie up2date.* . Available at: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0823-0208.pdf>

Byrne, L.M. *et al.* (2017) Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis.', *The Lancet Neurology*, 16(8), pp. 601–609. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30124-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30124-2).

Byrne, L.M. *et al.* (2022) 'Neurofilament Light Protein as a Potential Blood Biomarker for Huntington's Disease in Children.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(7), pp. 1526–1531. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.29027>.

Carroll, A.S. *et al.* (2024) 'Serum neurofilament light chain in hereditary transthyretin amyloidosis: validation in real-life practice', *Amyloid*, 31(2), pp. 95–104. Available at: <https://doi.org/10.1080/13506129.2024.2313218>.

Chang, X. *et al.* (2021) 'Serum Neurofilament Light and GFAP Are Associated With Disease Severity in Inflammatory Disorders With Aquaporin-4 or Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.647618>.

Chelban, V. *et al.* (2022) 'Neurofilament light levels predict clinical progression and death in multiple system atrophy.', *Brain : a journal of neurology*, 145(12), pp. 4398–4408. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awac253>.

Cooper, J. *et al.* (2020) 'Quantification of Neurological Blood-Based Biomarkers in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019', *Critical Care Explorations*, 2(10), p. E0238. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000238>.

Davy, V. *et al.* (2021) 'Neurofilaments as Emerging Biomarkers of Neuroaxonal Damage to Differentiate Behavioral Frontotemporal Dementia from Primary Psychiatric Disorders: A Systematic Review.', *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(5), pp. 754–754. Available at: <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11050754>.

Dejaco, C. *et al.* (2013) 'Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography', *Ann Rheum Dis*, (72), pp. 1934–1939. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis>.

Delcoigne, B. *et al.* (2020) 'Blood neurofilament light levels segregate treatment effects in multiple sclerosis.', *Neurology*, 94(11), pp. e1201–e1212. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009097>.

Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie *et al.* (2022) 'AWMF-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms S3 Leitlinie'. Available at: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>.

Dhiman, K. *et al.* (2020) Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease.', *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 12(1), p. e12005. Available at: <https://doi.org/10.1002/dad2.12005>.

- Dinoto, A. *et al.* (2025) 'Serum levels of neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein correlate with disease severity in patients with West Nile virus infection', *Emerging Microbes and Infections*, 14(1). Available at: <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2447606>.
- Disanto, G. *et al.* (2017) 'Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis', *Annals of Neurology*, 81(6), pp. 857–870. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.24954>.
- Ducharme, S. *et al.* (2020) 'Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders', *Brain*, 143(6), pp. 1632–1650. Available at: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAA018>.
- El-Hady, A.O. (2023) 'The sensitivity of median versus ulnar palmar mixed nerve study in the early diagnosis of carpal tunnel syndrome', *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 50(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43166-022-00163-9>.
- Evers, K.S. *et al.* (2018) 'Neurofilament as neuronal injury blood marker in preeclampsia', *Hypertension*, 71(6), pp. 1178–1184. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10314>.
- Faravelli, I. *et al.* (2020) 'Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(5), pp. 3034–3039. Available at: <https://doi.org/10.1111/JCMM.14939>.
- Farragher, C.D., Ku, Y. and Powers, J.E. (2022) 'The Potential Role of Neurofilament Light in Mild Traumatic Brain Injury Diagnosis: A Systematic Review', *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.31301>.
- Fortea, J. *et al.* (2018) 'Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.', *The Lancet. Neurology*, 17(10), pp. 860–869. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30285-0).
- Gaetani, L. *et al.* (2019) 'Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(8), pp. 870–881. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>.
- Gattringer, T. *et al.* (2017) 'Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease.', *Neurology*, 89(20), pp. 2108–2114. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004645>.
- Gelderblom, M. and Antoniadis, G. (2022) 'Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms', *InFo Neurologie + Psychiatrie*, 24(6), pp. 32–43. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15005-022-2385-2>.
- Gendron, T.F. *et al.* (2020) 'Plasma neurofilament light predicts mortality in patients with stroke', *Science Translational Medicine*, 12(569). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1913>.

- Gendron, T.F. *et al.* (2022) 'Comprehensive cross-sectional and longitudinal analyses of plasma neurofilament light across FTD spectrum disorders', *Cell Reports Medicine*, 3(4). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100607>.
- Giannini, L.A.A. *et al.* (2023) 'Clinical Value of Longitudinal Serum Neurofilament Light Chain in Prodromal Genetic Frontotemporal Dementia', *Neurology*, 101(10), pp. E1069–E1082. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207581>.
- Gill, J. *et al.* (2018) 'Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI', *Neurology*, 91(15), pp. E1385–E1389. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006321>.
- Gille, B. *et al.* (2019) 'Serum neurofilament light chain levels as a marker of upper motor neuron degeneration in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 45(3), pp. 291–304. Available at: <https://doi.org/10.1111/NAN.12511>.
- Gisslén, M. *et al.* (2015) 'Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study', *EBioMedicine*, 3, p. 135. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2015.11.036>.
- Goutman, S.A. *et al.* (2022) 'Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis', *The Lancet Neurology*, 21(5), pp. 480–493. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00465-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00465-8).
- Grahn, A. *et al.* (2013) 'Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections', *Journal of Neurology*, 260(7), pp. 1813–1821. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00415-013-6883-5>.
- Guasp, M. *et al.* (2022) 'Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDAR Encephalitis and Primary Psychiatric Psychosis', *Neurology*, 98(14), pp. E1489–E1498. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200021>.
- Gunnarsson, M. *et al.* (2011) 'Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab', *Annals of Neurology*, 69(1), pp. 83–89. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.22247>.
- Halbgebauer, S., Abu-Rumeileh, S., *et al.* (2022) 'Blood β -Synuclein and Neurofilament Light Chain During the Course of Prion Disease', *Neurology*, 98(14), pp. E1434–E1445. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200002>.
- Halbgebauer, S., Steinacker, P., *et al.* (2022) 'Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 93(1), pp. 68–74. Available at: <https://doi.org/10.1136/JNNP-2021-327129>.
- Hansson, O. *et al.* (2017) 'Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder.', *Neurology*, 88(10), pp. 930–937. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003680>.

Heshmatollah, A. *et al.* (2022) ‘Plasma β -Amyloid, Total-Tau, and Neurofilament Light Chain Levels and the Risk of Stroke: A Prospective Population-Based Study’, *Neurology*, 98(17), pp. E1729–E1737. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200004>.

Holmberg, B. *et al.* (1998) ‘Increased cerebrospinal fluid levels of neurofilament protein in progressive supranuclear palsy and multiple-system atrophy compared with Parkinson’s disease.’, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 13(1), pp. 70–7. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.870130116>.

Huehnchen, P. *et al.* (2022) ‘Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy’, *JCI Insight*, 7(6). Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.154395>.

Isgren, A. *et al.* (2017) ‘Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes.’, *Brain, behavior, and immunity*, 65, pp. 195–201. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.002>.

Jakobsson, J. *et al.* (2014) ‘Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients’, *Neuropsychopharmacology*, 39(10), pp. 2349–2356. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.81>.

Jin, M. *et al.* (2022) ‘Cerebrospinal fluid neurofilament light chain predicts short-term prognosis in pediatric Guillain-Barré syndrome’, *Frontiers in Neurology*, 13, p. 972367. Available at: <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.972367>.

Kahn, O.I. *et al.* (2025) ‘Secreted neurofilament light chain after neuronal damage induces myeloid cell activation and neuroinflammation’, *Cell Reports*, 44(3). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115382>.

Kammeyer, R. *et al.* (2024) ‘Blood-based biomarkers of neuronal and glial injury in active major neuropsychiatric systemic lupus erythematosus’, *Lupus*, 33(10), pp. 1116–1129. Available at: <https://doi.org/10.1177/09612033241272961>.

Kapoor, M. *et al.* (2019) ‘Plasma neurofilament light chain concentration is increased and correlates with the severity of neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis’, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 24(4), pp. 314–319. Available at: <https://doi.org/10.1111/JNS.12350>.

Khalil, M. *et al.* (2018) ‘Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders.’, *Nature reviews. Neurology*, 14(10), pp. 577–589. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>.

Khalil, M. *et al.* (2020) ‘Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes.’, *Nature communications*, 11(1), p. 812. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6>.

Khalil, M. *et al.* (2024) ‘Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders — towards clinical application’, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research, pp. 269–287. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00955-x>.

Kmezic, I. *et al.* (2022) ‘Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies’, *Eur J Neurol*, 29, pp. 2810–2822. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.15428>.

Koini, M. *et al.* (2021) ‘Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal aging.’, *Aging*, 13(24), pp. 25729–25738. Available at: <https://doi.org/10.18632/aging.203790>.

Korley, F.K. *et al.* (2019) ‘Serum NfL (Neurofilament Light Chain) Levels and Incident Stroke in Adults with Diabetes Mellitus’, *Stroke*, 50(7), pp. 1669–1675. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024941>.

Körtvelyessy, P. *et al.* (2020) ‘Ratio and index of Neurofilament light chain indicate its origin in Guillain-Barré Syndrome’, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), p. 2213. Available at: <https://doi.org/10.1002/ACN3.51207>.

Kuhle, J. *et al.* (2016) ‘Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(10), pp. 1655–1661. Available at: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>.

Kuhle, J. *et al.* (2017) ‘Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS.’, *Neurology*, 88(9), pp. 826–831. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003653>.

van Lieverloo, G.G.A. *et al.* (2019) ‘Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy’, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 24(2), pp. 187–194. Available at: <https://doi.org/10.1111/JNS.12319>.

Lin, J.B. *et al.* (2023) ‘Neurofilament Light Chain in Aqueous Humor as a Marker of Neurodegeneration in Glaucoma’, *Clinical Ophthalmology*, 17, pp. 2209–2217. Available at: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S417664>.

Lycke, J. N. *et al.* (1998) ‘Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: A potential marker of activity in multiple sclerosis’, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 64(3), pp. 402–404. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.402>.

Lycke, J N *et al.* (1998) *Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2170011/>

Maalmi, H. *et al.* (2023) ‘Serum neurofilament light chain: a novel biomarker for early diabetic sensorimotor polyneuropathy’, *Diabetologia*, 66(3), pp. 579–589. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00125-022-05846-8>.

Magdalinou, N.K. *et al.* (2015) ‘A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes.’, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(11), pp. 1240–7. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309562>.

Mariotto, S. *et al.* (2017) 'Serum Neurofilament Light Chain in NMOSD and Related Disorders: Comparison According to Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies Status', *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 3(4), p. 2055217317743098. Available at: <https://doi.org/10.1177/2055217317743098>.

Marques, T.M. *et al.* (2019) 'Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms.', *Neurology*, 92(13), pp. e1479–e1486. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007179>.

Martín-Aguilar, L. *et al.* (2021) 'Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(1), pp. 70–77. Available at: <https://doi.org/10.1136/JNNP-2020-323899>.

Masuhr, K.F., Masuhr, F. and Neumann, M. (eds) (2013) *Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Available at: <https://doi.org/10.1055/b-003-106487>.

Meeter, L.H. *et al.* (2016) 'Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia.', *Annals of clinical and translational neurology*, 3(8), pp. 623–36. Available at: <https://doi.org/10.1002/acn3.325>.

Millere, E. *et al.* (2021) 'Plasma neurofilament light chain as a potential biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease', *European Journal of Neurology*, 28(3), pp. 974–981. Available at: <https://doi.org/10.1111/ENE.14689>.

Mollenhauer, B. *et al.* (2020) 'Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression.', *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 35(11), pp. 1999–2008. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.28206>.

Nissen, M.S. *et al.* (2021) 'CSF-Neurofilament Light Chain Levels in NMDAR and LGII Encephalitis: A National Cohort Study', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719432>.

Nitz, E. *et al.* (2021) 'Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(10), pp. 2013–2024. Available at: <https://doi.org/10.1002/ACN3.51449>.

Oliver, J.M. *et al.* (2016) 'Serum Neurofilament Light in American Football Athletes over the Course of a Season.', *Journal of neurotrauma*, 33(19), pp. 1784–1789. Available at: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4295>.

Olsson, B. *et al.* (2016) CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.', *The Lancet. Neurology*, 15(7), pp. 673–684. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3).

Padua, L. *et al.* (1999) 'Usefulness of segmental and comparative tests in the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome: the Italian multicenter study. Italian CTS Study Group.', *Italian journal of neurological sciences*, 20(5), pp. 315–20. Available at: <https://doi.org/10.1007/s100720050047>.

- Park, D.G. *et al.* (2023) ‘Neurofilament light chain and cardiac MIBG uptake as predictors for phenoconversion in isolated REM sleep behavior disorder.’, *Journal of neurology*, 270(9), pp. 4393–4402. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11785-0>.
- Pedersen, A. *et al.* (2019) ‘Circulating neurofilament light in ischemic stroke: temporal profile and outcome prediction’, *Journal of Neurology*, 266(11), pp. 2796–2806. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00415-019-09477-9>.
- Petzold, A. *et al.* (2009) ‘CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome’, *Muscle and Nerve*, 40(1), pp. 42–49. Available at: <https://doi.org/10.1002/MUS.21239>.
- Petzold, A. *et al.* (2011) ‘In vivo monitoring of neuronal loss in traumatic brain injury: A microdialysis study’, *Brain*, 134(2), pp. 464–483. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awq360>.
- Poesen, K. *et al.* (2017) ‘Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease.’, *Neurology*, 88(24), pp. 2302–2309. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004029>.
- Preische, O. *et al.* (2019) ‘Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer’s disease.’, *Nature medicine*, 25(2), pp. 277–283. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0304-3>.
- Quadalti, C. *et al.* (2021) ‘Neurofilament light chain and α -synuclein RT-QuIC as differential diagnostic biomarkers in parkinsonisms and related syndromes.’, *NPJ Parkinson’s disease*, 7(1), p. 93. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00232-4>.
- Rahmig, J. *et al.* (2021) ‘Serum neurofilament light chain levels are associated with stroke severity and functional outcome in patients undergoing endovascular therapy for large vessel occlusion’, *Journal of the Neurological Sciences*, 429. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118063>.
- Rissin, D.M. *et al.* (2010) ‘Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations’, *Nature Biotechnology*, 28(6), pp. 595–599. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt.1641>.
- Rodrigues, F.B. *et al.* (2020) ‘Mutant huntingtin and neurofilament light have distinct longitudinal dynamics in Huntington’s disease’, *Science Translational Medicine*, 12(574). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc2888>.
- Rojas, J.C. *et al.* (2016) ‘Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy.’, *Annals of clinical and translational neurology*, 3(3), pp. 216–25. Available at: <https://doi.org/10.1002/acn3.290>.
- Rojas, J.C. *et al.* (2018) ‘CSF neurofilament light chain and phosphorylated tau 181 predict disease progression in PSP.’, *Neurology*, 90(4), pp. e273–e281. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004859>.

- Rosengren, Lars E. *et al.* (1996) ‘Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF’, *Journal of Neurochemistry*, 67(5), pp. 2013–2018. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67052013.x>.
- Rosengren, L E *et al.* (1996) ‘Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF.’, *Journal of neurochemistry*, 67(5), pp. 2013–8. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67052013.x>.
- Samara, A. *et al.* (2022) Potential role of neurofilament in COVID-19 and preeclampsia’, *Cell Reports Medicine*, 3(1), p. 100490. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.XCRM.2021.100490>.
- Sanchez, J.D. *et al.* (2022) Temporal Patterning of Neurofilament Light as a Blood-Based Biomarker for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.841898>.
- Sandelius, Å. *et al.* (2018) ‘Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies’, *Neurology*, 90(6), pp. e518–e524. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004932>.
- Sareban, M. *et al.* (2021) ‘Serum neurofilament level increases after ascent to 4559 m but is not related to acute mountain sickness’, *European Journal of Neurology*, 28(3), pp. 1004–1008. Available at: <https://doi.org/10.1111/ENE.14606>.
- Scahill, R.I. *et al.* (2020) ‘Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington’s disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis’, *The Lancet Neurology*, 19(6), pp. 502–512. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30143-5).
- De Schaepdryver, M. *et al.* (2019) ‘Serum neurofilament heavy chains as early marker of motor neuron degeneration’, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(10), pp. 1971–1979. Available at: <https://doi.org/10.1002/ACN3.50890>.
- Schreiber, S. *et al.* (2018) ‘Significance of CSF NfL and tau in ALS’, *Journal of Neurology*, 265(11), pp. 2633–2645. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00415-018-9043-0/METRICS>.
- Schünke, M. *et al.* (2022) *PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. Edited by M. Schünke *et al.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available at: <https://doi.org/10.1055/b000000613>.
- Shahim, P. *et al.* (2016) ‘Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury’, *Scientific Reports*, 6. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep36791>.
- Shahim, P. *et al.* (2017) ‘Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports.’, *Neurology*, 88(19), pp. 1788–1794. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003912>.

- Shahim, P. *et al.* (2020) 'Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury', *Neurology*, 95(6), pp. E610–E622. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009983>.
- Singer, W. *et al.* (2021) 'Alpha-Synuclein Oligomers and Neurofilament Light Chain Predict Phenoconversion of Pure Autonomic Failure.', *Annals of neurology*, 89(6), pp. 1212–1220. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.26089>.
- Skillbäck, T. *et al.* (2014) 'CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival.', *Neurology*, 83(21), pp. 1945–53. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001015>.
- Smeele, P.J. *et al.* (2022) Neurofilament light increases over time in severe COVID-19 and is associated with delirium', *Brain Communications*, 4(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAC195>.
- Smolders, J. *et al.* (2020) 'Vitamin D3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis.', *Acta neurologica Scandinavica*, 141(1), pp. 77–80. Available at: <https://doi.org/10.1111/ane.13185>.
- Staffaroni, A.M. *et al.* (2022) 'Temporal order of clinical and biomarker changes in familial frontotemporal dementia', *Nature Medicine*, 28(10), pp. 2194–2206. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41591-022-01942-9>.
- Steinacker, P., Blennow, K., *et al.* (2016) 'Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease.', *Scientific reports*, 6, p. 38737. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep38737>.
- Steinacker, P., Feneberg, E., *et al.* (2016) 'Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: A prospective study on 455 patients', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(1), pp. 12–20. Available at: <https://doi.org/10.1136/JNNP-2015-311387>.
- Steinacker, P. *et al.* (2017) 'Neurofilament as a blood marker for diagnosis and monitoring of primary progressive aphasia.', *Neurology*, 88(10), pp. 961–969. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003688>.
- Studahl, M. *et al.* (2000) 'Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction', *Journal of Neurology*, 247(8), pp. 636–642. Available at: <https://doi.org/10.1007/S004150070134>.
- Taylor, J. *et al.* (2023) 'Perioperative ischaemic brain injury and plasma neurofilament light: a secondary analysis of two prospective cohort studies', *British Journal of Anaesthesia*, 130(2), pp. e361–e369. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.10.018>.
- Thebault, S. *et al.* (2020) 'Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis', *Scientific Reports*, 10(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67504-6>.

- Thijssen, E.H. *et al.* (2022) ‘Differential diagnostic performance of a panel of plasma biomarkers for different types of dementia.’, *Alzheimer’s & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 14(1), p. e12285. Available at: <https://doi.org/10.1002/dad2.12285>.
- Traenka, C. *et al.* (2015) ‘Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Cervical Artery Dissection.’, *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 40(5–6), pp. 222–7. Available at: <https://doi.org/10.1159/000440774>.
- Tyrberg, T. *et al.* (2020) Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chain in patients with central nervous system infections caused by varicella-zoster virus’, *Journal of Neurovirology*, 26(5), p. 719. Available at: <https://doi.org/10.1007/S13365-020-00889-2>.
- Verberk, I.M.W. *et al.* (2020) Combination of plasma amyloid beta(1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology.’, *Alzheimer’s research & therapy*, 12(1), p. 118. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00682-7>.
- Verde, F. *et al.* (2019) ‘Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis’, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(2), pp. 157–164. Available at: <https://doi.org/10.1136/JNNP-2018-318704>.
- Volkening, K. *et al.* (2009) Tar DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43), 14-3-3 proteins and copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) interact to modulate NFL mRNA stability. Implications for altered RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).’, *Brain research*, 1305, pp. 168–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.105>.
- Waldeyer, A. *et al.* (2012) *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. Edited by A. Waldeyer et al. DE GRUYTER. Available at: <https://doi.org/10.1515/9783110228632>.
- Watanabe, M. *et al.* (2019) ‘Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD’, *Neurology*, 93(13), pp. E1299–E1311. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008160>.
- De Wel, B. *et al.* (2022) ‘Biochemical and clinical biomarkers in adult SMA 3–4 patients treated with nusinersen for 22 months’, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(8), pp. 1241–1251. Available at: <https://doi.org/10.1002/ACN3.51625>.
- Werner, R.A. and Andary, M. (2002) *Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology*. Available at: www.elsevier.com/locate/clinph.
- Weston, P.S.J. *et al.* (2017) ‘Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: A marker of early neurodegeneration.’, *Neurology*, 89(21), pp. 2167–2175. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004667>.
- Weydt, P. *et al.* (2016) ‘Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis.’, *Annals of neurology*, 79(1), pp. 152–8. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.24552>.

Woltsche, N. *et al.* (2023) ‘Neurofilament light chain: A new marker for neuronal decay in the anterior chamber fluid of patients with glaucoma’, *British Journal of Ophthalmology*, 107(10), pp. 1432–1437. Available at: <https://doi.org/10.1136/BJO-2021-320828>.

Wurster, C.D. *et al.* (2019) ‘Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment’, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12. Available at: <https://doi.org/10.1177/1756286419846058>.

Ye, R. *et al.* (2021) ‘Serum NFL levels predict progression of motor impairment and reduction in putamen dopamine transporter binding ratios in de novo Parkinson’s disease: An 8-year longitudinal study.’, *Parkinsonism & related disorders*, 85, pp. 11–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.008>.

Ygland Rödström, E. *et al.* (2022) ‘Serum Neurofilament Light Chain as a Marker of Progression in Parkinson’s Disease: Long-Term Observation and Implications of Clinical Subtypes.’, *Journal of Parkinson’s disease*, 12(2), pp. 571–584. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-212866>.

Zhang, X. *et al.* (2023) ‘Neurofilament Light Protein Predicts Disease Progression in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder.’, *Journal of Parkinson’s disease*, 13(4), pp. 485–499. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-223519>.

Ziemssen, T. *et al.* (2022) ‘Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Brain Injury in Wilson’s Disease: Clinical and Neuroradiological Correlations’, *Movement Disorders*, 37(5), pp. 1074–1079. Available at: <https://doi.org/10.1002/MDS.28946>.

Zucchi, E. *et al.* (2018) ‘A motor neuron strategy to save time and energy in neurodegeneration: adaptive protein stoichiometry’, *Journal of Neurochemistry*, 146(5), pp. 631–641. Available at: <https://doi.org/10.1111/jnc.14542>.