

Aus der Abteilung Neurologie

(Prof. Dr. med. M. Bähr)

im Zentrum Neurologische Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Transthyretin-, A β ₁₋₄₀- und A β ₁₋₄₂- und Tau-Protein- Konzentrationen
im Liquor cerebrospinalis bei demenziellen Erkrankungen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sara Friederike Gloeckner

aus

Seesen

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. I. Zerr

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bayer

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Beschreibung der Biomarker Tau, Amyloidpeptide sowie Transthyretin und der neurodegenerativen Erkrankungen	2
2.1	Biomarker im Liquor cerebrospinalis	2
2.1.1	Tau-Protein	3
2.1.2	Amyloid-Vorläufer-Protein und A β -Peptide	5
2.1.3	Transthyretin	6
2.2	Demenzformen	8
2.2.1	Morbus Alzheimer	8
2.2.2	Lewy-Körperchen-Erkrankung	10
2.2.3	Frontotemporale Demenz	11
2.2.4	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	12
2.2.5	Normaldruckhydrozephalus	12
2.3	Übersicht über bisherige Ergebnisse	13
3.	Material und Methoden	15
3.1	Studiendesign	15
3.2	Einteilung der Demenzen nach ihrem Schweregrad	15
3.3	Messungen	17
3.3.1	Bestimmung von Transthyretin und Albumin	17
3.3.2	Bestimmung von Amyloidpeptid 1-42	17
3.3.3	Bestimmung von Amyloidpeptid 1-40	18
3.3.4	Bestimmung von Tau-Protein	18
3.4	Statistische Auswertung	18
4.	Ergebnisse	18
4.1	Gruppencharakterisierung	18
4.2	Transthyretin im Liquor und Serum	19
4.2.1	Transthyretin im Liquor	19
4.2.2	Transthyretin im Serum	22
4.2.3	Transthyretin-Plexusfraktion und Transthyretin-Blutfraktion	27
4.2.3.1	Transthyretin-Plexusfraktion	27
4.2.3.2	Transthyretin-Blutfraktion	29
4.3	Gesamt-Tau	30
4.4	ELISA für Amyloid-Peptid 1-42	33
4.4.1	Vergleich	33
4.4.2	Amyloidpeptid 1-42-Konzentration gemessen mit dem ELISA Innogenetics	34
4.5	Amyloidpeptid 1-42	35
4.6	Amyloidpeptid 1-40	37
4.7	Beta-Amyloid-Quotient	42
4.8	Konzentration der Marker in Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung	43
4.8.1	Transthyretin	43
4.8.2	Tau-Protein	44
4.8.3	Amyloidpeptid 1-42	48
4.8.4	Amyloidpeptid 1-40	48
4.9	Albumin	49
4.9.1	Albumin im Liquor	49
4.9.2	Albumin im Serum	50

4.9.3	Albumin-Quotient	51
4.10	Bestimmung des Cut-off-Wertes	53
4.11	Algorithmus	55
5.	Diskussion	57
5.1	Transthyretin im Liquor cerebrospinalis	58
5.2	Tau-Protein im Liquor cerebrospinalis	61
5.3	Amyloidpeptid im Liquor cerebrospinalis	64
5.4	Albumin	65
5.5	Schlussfolgerungen	66
6.	Zusammenfassung	68
7.	Anhang	70
7.1	Diagnosekriterien der 5 Erkrankungsgruppen	70
7.2	Gruppencharakterisierung	71
7.3	Liquorparameter bei Demenzerkrankungen und Kontrollen	72
7.4	Korrelation nach Pearson bzw. Spearman	73
7.5	Alzheimer-Demenz	74
7.6	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	75
7.7	Lewy-Körperchen-Demenz	76
7.8	Frontotemporale Demenz	77
7.9	Normaldruckhydrozephalus	78
7.10	TTR-Konzentration bei Normaldruckhydrozephalus, eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung anhand der Homburg-Kiefer-Score	79
8.	Literaturverzeichnis	80

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1.1	Übersichtstabelle der Liquormarker	14
Tabelle 4.1	Zusammensetzung des Patientenkollektives	19
Tabelle 4.2	Transthyretin-Werte im Liquor	20
Tabelle 4.3	Korrelation nach Spearman zwischen Alter und der Transthyretin-Konzentration	21
Tabelle 4.4	Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration und der Albumin-Konzentration (gemessen im Liquor)	21
Tabelle 4.5	Transthyretin-Werte im Serum	23
Tabelle 4.6	Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Transthyretin-Konzentration im Serum	23
Tabelle 4.7	Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration und der Albumin-Konzentration (gemessen im Serum)	24
Tabelle 4.8	Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration im Liquor und der Transthyretin-Konzentration im Serum	26
Tabelle 4.9	Transthyretinquotient	26
Tabelle 4.10	Plexusfraktion	27
Tabelle 4.11	Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Alter	28
Tabelle 4.12	Blutfraktion	29
Tabelle 4.13	Gesamt-Tau	31
Tabelle 4.14	Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Tau-Konzentration	32
Tabelle 4.15	Amyloidpeptid 1-42-Werte gemessen mit Innogenetics	35
Tabelle 4.16	Amyloidpeptid 1-42-Werte	36
Tabelle 4.17	Korrelation nach Spearman zwischen Amyloidpeptid 1-42- und Tau-Konzentration	36
Tabelle 4.18	Amyloidpeptid 1-40-Werte	38
Tabelle 4.19	Korrelation nach Pearson zwischen der Amyloidpeptid 1-40- und Tau-Konzentration	38
Tabelle 4.20	Korrelation nach Pearson zwischen Amyloidpeptid 1-40 und 1-42	39
Tabelle 4.21	Beta-Amyloid-Quotient	42
Tabelle 4.22	Transthyretin-Konzentration bei der Alzheimer-Demenz eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung	44
Tabelle 4.23	Tau-Konzentration bei der Lewy-Körperchen-Demenz eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung	45
Tabelle 4.24	Albumin-Werte im Liquor	49
Tabelle 4.25	Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Albumin-Konzentration	50
Tabelle 4.26	Albumin-Werte im Serum	51
Tabelle 4.27	Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Albumin-Konzentration gemessen im Serum	51
Tabelle 4.28	Albumin-Quotient	52
Tabelle 4.29	Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und Albumin-Quotient	52

Tabelle 4.30	Cut-off-Werte bezüglich Amyloidpeptid 1-42	54
Tabelle 4.31	Übersicht Cut-off-Werte	55
Tabelle 5.1	Tau-Protein-Konzentration	62
Tabelle 7.2	Gruppencharakterisierung	71
Tabelle 7.3	Liquorparameter bei Demenzerkrankungen und Kontrollen	72
Tabelle 7.4	Korrelation nach Spearman bzw. Pearson	
	Teil 1	73
	Teil 2	73
Tabelle 7.5	Alzheimer-Demenz	74
Tabelle 7.6	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	75
Tabelle 7.7	Lewy-Körperchen-Demenz	76
Tabelle 7.8	Frontotemporale Demenz	77
Tabelle 7.9	Normaldruckhydrozephalus	78

Abbildung 4.1	Transthyretin	20
Abbildung 4.2	Korrelation zwischen Alter und Transthyretin bei den Patienten mit frontotemporalen Demenz	21
Abbildung 4.3	Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin in der Kontrollgruppe (gemessen im Liquor)	22
Abbildung 4.4	Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Alzheimer-Demenz (gemessen im Liquor)	22
Abbildung 4.5	Transthyretin im Serum	23
Abbildung 4.6	Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Alzheimer-Demenz (gemessen im Serum)	24
Abbildung 4.7	Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (gemessen im Serum)	25
Abbildung 4.8	Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Lewy-Körperchen-Demenz (gemessen im Serum)	25
Abbildung 4.9	Transthyretin-Quotient	26
Abbildung 4.10	Plexusfraktion	28
Abbildung 4.11	Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Alter bei der frontotemporalen Demenz	29
Abbildung 4.12	Blutfraktion	30
Abbildung 4.13	a) Tau-Protein im Liquor aller untersuchten Patienten	31
Abbildung 4.13	b) Tau-Protein im Liquor bei Patienten mit AD, LBD, FTD, NPH und Kontrollen	32
Abbildung 4.14	Korrelation Tau und Alter bei Kontrollen	33
Abbildung 4.15	ELISA-Vergleich mit Amyloidpeptid 1-42	34
Abbildung 4.16	Amyloidpeptid 1-42 gemessen mit dem Innogenetics ELISA	35
Abbildung 4.17	Amyloidpeptid 1-42-Konzentration im Liquor	36
Abbildung 4.18	Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-42 bei den Kontrollen	37
Abbildung 4.19	Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-42 bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	37
Abbildung 4.20	Amyloidpeptid 1-40-Konzentration im Liquor	38
Abbildung 4.21	Korrelation Tau und Amyloidpeptid 1-40 bei den Kontrollen	39
Abbildung 4.22	Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-40 bei der Alzheimer-Demenz	39
Abbildung 4.23	Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei Kontrollen	40
Abbildung 4.24	Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Alzheimer-Demenz	40
Abbildung 4.25	Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	41
Abbildung 4.26	Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Lewy-Körperchen-Demenz	41
Abbildung 4.27	Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei dem Normaldruckhydrozephalus	42
Abbildung 4.28	Beta-Amyloid-Quotient	43
Abbildung 4.29	Transthyretin-Konzentration bei der Alzheimer-Demenz eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung	44
Abbildung 4.30	Tau-Konzentrationen bei der Lewy-Körperchen-Demenz	

	eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung	45
Abbildung 4.31	Tau-Konzentrationen bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	
	eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung	46
Abbildung 4.32	Tau-Konzentrationen bei der Alzheimer-Demenz	
	eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung	47
Abbildung 4.33	Tau-Konzentrationen bei dem Normaldruckhydrozephalus	
	eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung	47
Abbildung 4.34	Albumin	50
Abbildung 4.35	Albumin gemessen im Serum	51
Abbildung 4.36	Albumin-Quotient	52
Abbildung 4.37	Algorithmus	56
Abbildung 7.10	TTR-Konzentrationen bei dem Normaldruckhydrozephalus	
	eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung anhand des Homburg-Kiefer-Scores	79

Abkürzungen

- AD = Alzheimer-Demenz
- APP = Amyloid-Precursor-Protein
- Amyloidpeptid 1-40 = A_β 1-40, beta-Amyloid 1-40
- Amyloidpeptid 1-42 = A_β 1-42, beta-Amyloid 1-42
- CBD = kortikobasale Degeneration
- CJK = Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD Creutzfeldt-Jakob-disease)
- sCJK = sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- CSF = Liquor cerebrospinalis
- FTD = frontotemporale Demenz
- Kon = Kontrollen
- LBD = Lewy-Körperchen Demenz
- PHF = paired helical filaments, gepaarte helikale Filamente
- p-Tau = phospho-Tau
- PS-Gen = Präsenilin-Gen
- PSP = progressive supranukleäre Blickparese
- Q-Albumin = Albumin-Quotient
- Q-TTR = Transthyretin-Quotient
- SD = Standardabweichung
- SNPs = single nucleotide polymorphisms
- Tau-Protein = tau
- TTR = Transthyretin

1. Einleitung

Demenzielle Erkrankungen betreffen zirka 5% aller über 65-jährigen Menschen. In den USA und Europa liegt in mehr als der Hälfte (50%-75%) aller Fälle eine Alzheimer-Demenz (AD) vor. Die zweithäufigste Demenzursache bildet hier meist die Gruppe der vaskulären Demenzen. In asiatischen Ländern scheinen die vaskulären Demenzformen häufiger zu sein als die AD. Zur Standarddiagnostik gehört neben der Bildgebung (Computertomographie und Kernspintomographie) auch die Liquordiagnostik. Sie ist zusammen mit der Laboruntersuchung wichtig zu Erkennung bzw. Ausschluss anderer zum Teil behandelbarer Demenzursachen (Berlit 2006, 819 und 823). Biomarker im Liquor cerebrospinalis (CSF) helfen, die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung zu sichern. So wurde schon über Transthyretin (TTR) und Amyloidpeptide 1-42/1-40 ($A_{\beta 1-42}$ und $A_{\beta 1-40}$) berichtet, welche bei Alzheimerpatienten erniedrigt sind (Riisoe 1988, Blennow et al. 2001, Selkoe 2008, Paraskevas et al. 2009). Auch findet sich umfangreiche Literatur über das Tau-Protein. Für die Alzheimer-Demenz sind zum Beispiel erhöhte Tau-Protein-Konzentrationen beschrieben (Blennow et al. 2001, Kapaki et al. 2007, Mollenhauer et al. 2007, Boban et al. 2008, Frankfort et al. 2008, Zetterberg and Blennow 2008). Somit wird postuliert, dass diese Marker sich zur Differentialdiagnose der AD eignen.

An diesem Punkt setzt die vorliegende Arbeit an. Mit Hilfe signifikanter Unterschiede der Protein-Konzentrationen könnte eine Differenzierung der einzelnen Demenzformen anhand von Liquordiagnostik möglich sein. Auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration der Proteine und dem Schweregrad der Erkrankung ist zu vermuten.

Das zweite Kapitel beinhaltet eine Zusammenfassung über die Bedeutung der Biomarker sowie eine Darstellung der in dieser Arbeit betrachteten neurodegenerativen Erkrankungen. Am Ende dieses Abschnittes befindet sich eine Tabelle, welche einen Überblick über bisherige Ergebnisse der Biomarker in Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen liefern soll.

Im dritten Kapitel werden die Methoden dargestellt, die in dieser Arbeit zur Messung und Auswertung verwendet werden.

Das vierte Kapitel beinhaltet die Ergebnisse dieser Arbeit. Zunächst werden die Ergebnisse der Biomarker jeweils in Bezug zu den neurodegenerativen Erkrankungen betrachtet. Erkrankungen wie der Normaldruckhydrozephalus (NPH) wurden in der Literatur bisher nur im Zusammenhang mit dem Tau-Protein beschrieben. Niedrige TTR-Konzentrationen sind in der Literatur nur für AD dargestellt wurden. Im Folgenden werden die drei Biomarker TTR, Amyloidpeptid und Tau jeweils bei einer gesunden Kontroll-Gruppe, der AD, der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), der Lewy-Körperchen-Demenz (LBD), der frontotemporalen Demenz (FTD) sowie bei einem NPH untersucht und ausgewertet. Dabei werden zusätzlich Zusammenhänge der Biomarker untereinander sowie Einflüsse durch das Alter oder den Schweregrad der neurodegenerativen Erkrankung betrachtet. Um die Wertigkeit der Ergebnisse bezüglich des TTRs zu unterstreichen, werden zusätzlich Albumin TTR sowohl im Liquor als auch im Serum bestimmt und ausgewertet. Bei der Bestimmung des Amyloidpeptid 1-42 ($A_{\beta 1-42}$) werden Ergebnisse zweier ELISA-Testkits verglichen. Es folgt des Weiteren eine Bestimmung von Grenzwerten zur Trennung von gesund und neurodegenerativer Erkrankung. Am Ende dieses Abschnittes werden alle Ergebnisse zusammengesetzt und ein Algorithmus für die Differentialdiagnostik erstellt. Dieser ermöglicht anhand der Liquorparameter eine Trennung der einzelnen Demenzformen zueinander.

Im fünften Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und zu bereits vorhandenen Ergebnissen aus der Fachliteratur in Bezug gesetzt.

2. Beschreibung der Biomarker Tau, Amyloidpeptide sowie Transthyretin und der neurodegenerativen Erkrankungen

2.1 Biomarker im Liquor cerebrospinalis

In die laborchemische Demenzdiagnostik der AD sind bisher folgende Biomarker eingegangen: Konzentrationen des/der:

1. Tau-Protein

2. Phospho-Tau (p-Tau)
3. Amyloidpeptid 1-40 und 1-42 ($A_{\beta 1-40}$ und $A_{\beta 1-42}$)
4. β -Amyloid-Ratio.

In der Literatur sind erhöhte Werte bei AD für das Tau-Protein beschrieben (Arai et al. 1995, Jensen et al. 1995, Sunderland et al. 2003, Mollenhauer et al. 2005, Lins et al. 2004, Hansson O et al. 2006). Ebenso zeigten sich erhöhte p-Tau-Konzentrationen bei AD im Vergleich zu Kontrollgruppen oder zum Beispiel der Lewy-Körperchen-Demenz (LBD) (Ibach et al. 2006, Vanderstichele et al. 2006, Andersson et al. 2008).

Des Weiteren wurden erniedrigte $A_{\beta 1-40}$ - und $A_{\beta 1-42}$ - Konzentrationen im Liquor veröffentlicht (Riemenschneider et al. 2002, Sunderland et al. 2003, Lewczuk et al. 2004, Bibl et al. 2006, Hansson O et al. 2006, Mollenhauer et al. 2007).

In einigen Arbeiten wurde über erniedrigte Werte des TTR bei AD im Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet (Riisoe 1988, Merched et al. 1998, Puchades et al. 2003, Castaño et al. 2006). Zusätzlich wird der β -Amyloid-Quotient ($A_{\beta 1-40} / A_{\beta 1-42}$) beschrieben, der die Differenzierung zwischen AD und gesunden Patienten vereinfachen soll (Lewczuk et al. 2004).

Im Folgenden werden die oben genannten Liquorparameter genauer beschrieben.

2.1.1 Tau-Protein

Das 1975 erstmals charakterisierte Tau-Protein (Weingarten et al. 1975) ist ein 68 kDa großes Phosphoprotein und gehört zu der Gruppe der mikrotubuliassoziierten Proteine (Verbeek et al. 2003). Es ist ein Bestandteil des neuronalen Zytoskeletts. Eine wesentliche Funktion des Tau-Proteins ist die Stabilisierung der Mikrotubulstruktur, wobei die Wechselwirkung zwischen Mikrotubuli und tau durch den Phosphorylierungsgrad von Tau-Protein reguliert wird. Dieses ist für den axonalen Transport von zytoplasmatischen Organellen im Neuron wichtig (Verbeek et al. 2003). Tau kann posttranslational durch Degradation, Glykosylierung und Phosphorylierung verändert werden. Es gibt 30 Stellen, die innerhalb des Tau-Proteins durch Phosphorylierung posttranslational modifiziert werden können. Dabei besteht ein Gleichgewicht zwischen zwei Formen, den phosphorylierenden Tau-Proteinkinasen und den dephosphorylierenden Proteinphosphatasen, wobei die physiologische Form des Tau-Protein nur an fünf Epitopen phosphoryliert ist und

sich an Mikrotubuli anlagern kann. Die pathologische Form kommt zum Beispiel beim Morbus Alzheimer vor. Hier weist das Tau-Protein einen heterogenen Phosphorylierungsgrad auf (Lindwall und Cole, 1984; Butler und Shelanski, 1986; Hagestedt et al. 1989). Ein Phosphorylierungsgrad von 2-3 Mol Phosphat pro Mol Tau wird für das Tau-Protein aus gesundem Gehirngewebe gefunden. Das aus den paarigen helikalen Filamenten (PHF) isolierte Tau-Protein hingegen weist einen höheren Phosphorylierungsgrad von 6-8 Mol Phosphat pro Mol Tau auf (Ksiezak-Reding et al. 1992, Köpke et al. 1993). Bei dem hyperphosphorylierten Tau ist die natürliche Funktion wie die Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli gestört (Biernat et al. 1992, Yoshida und Ihara 1993). Dies wiederum kann nun Auswirkungen auf den axonalen Transport haben. Bei der AD wird das Tau-Protein an 21 Epitopen übermäßig phosphoryliert (Morishima-Kawashima et al. 1995), bevorzugt bei Serin und Threonin (Thr 181, 205 and 231 and Ser 202, 235, 262, 396 und 404) (Bramblett et al. 1993, Goedert 1996).

Intraneuronale Tau-Aggregate werden auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Pick, der frontotemporalen Demenz (FTD), der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) und der kortikobasalen Degeneration (CBD) gefunden. Diese werden auch als Tauopathien bezeichnet. Die Struktur der Tau-Aggregate ist dabei unterschiedlich und nicht assoziiert mit den PHF (Goedert et al. 2001).

Tau-Konzentrationen im Liquor wurden bei verschiedenen Demenzformen mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA untersucht. Bei AD und der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) sind die Konzentrationen deutlich erhöht. Für andere neurodegenerative Erkrankungen wie die LBD und die FTD werden in der Literatur sowohl erhöhte als auch erniedrigte Tau-Konzentrationen beschrieben. Die Tau-Protein-Konzentration bei Schlaganfall-Patienten steigt nach 2-3 Tagen an und erreicht ihr Maximum nach einer Woche, wobei sich nach 3-5 Monaten eine Normalisierung einstellt. Zusätzlich besteht eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Konzentration und der Größe des Infarktareals (Hesse et al. 2000). Die höchsten Tau-Konzentrationen weisen jedoch CJK-Patienten auf. So kann CJK von AD mit Hilfe des Cut-Off-Wertes von 1530 pg/ml mit einer Sensitivität und Spezifität von >90% unterschieden werden (Vanmechelen et al. 2001). In der Diagnostik von CJK ist Tau damit ein nützlicher Labormarker. AD-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden auch erhöhte Tau-Konzentrationen auf (Arai et al. 1995, Blennow et al. 1995, Jensen et al. 1995, Otto et al. 1997a, Sunderland et al. 2003, Lins et al. 2004,

Hansson O et al. 2006, Mollenhauer et al. 2007). So kann eine Bestimmung sowohl von Tau als auch Amyloidpeptid 1-42 (A_{β} 42) die klinische Diagnostik der AD verbessern (Riemenschneider et al. 2002, Sunderland et al. 2003, Engelborghs et al. 2006).

Phospho-Tau (p-tau 181) kann ebenfalls im Liquor gemessen werden. Dabei wird die Hyperphosphorylierung in Position Threonin 181 des Tau-Proteins bestimmt. Es gibt auch andere ELISA, die andere Phosphorylierungsstellen erfassen, wie zum Beispiel an der Position Threonin 231 (Buerger et al. 2002). Bei AD wurden erhöhte p-Tau-Werte festgestellt (Sjögren et al. 2001). So spielt die Bestimmung des p-Tau-Spiegels auch in Kombination mit der Konzentrationsmessung des Tau-Proteins eine wichtige Rolle bei der Differenzierung zwischen AD und LBD oder AD und NPH. Die AD zeigte gegenüber diesen beiden Erkrankungen erhöhte Spiegel (Bueé und Delacourte 1999, Sjögren et al. 2000a, Parnetti et al. 2001, Vanmechelen et al. 2001, Kapaki et al. 2007). P-Tau-Konzentrationen bei AD sind auch im Vergleich zur CJK signifikant erhöht. Bei sporadischer CJK finden sich erhöhte Werte, ähnlich wie bei der FTD und Variante der CJK (Riemenschneider et al. 2003, Goodall et al. 2006). Beim Schlaganfall sind die phospho-Tau-Konzentrationen normwertig, wobei ja die Tau-Konzentrationen im Verlauf deutlich erhöht ansteigen können (Hesse et al. 2001). Der Quotient von phospho-Tau/total Tau hilft die CJK von anderen neurodegenerativen Erkrankungen abzugrenzen. So ist der Quotient bei Patienten mit CJK am niedrigsten, gefolgt von Patienten mit FTD, AD und Kontrollen. Dabei zeigte die Gruppe mit CJK keine Überschneidung zu den anderen Erkrankungen (Riemenschneider et al. 2003).

2.1.2 Amyloid-Vorläufer-Protein und A_{β} -Peptide

Das Amyloid-Vorläufer-Protein („amyloid precursor protein“ APP) ist ein im gesamten Organismus auftretendes Transmembran-Glycoprotein (Dyrks et al. 1994). Es wird im Golgi-Apparat und glatten endoplasmatischen Retikulum der Neuronen und Astrozyten synthetisiert und über die Endozytose wieder in die Neuronen aufgenommen. Es fungiert als Reparaturprotein oder greift in die Zell-Zell- und Zell-extrazelluläre-Matrix-Kontakte ein (Banati et al. 1993, Narindrasorasak et al. 1995).

Die A_{β} -Peptide entstehen durch enzymatische Spaltung aus dem APP, welches durch α -, β - und γ -Sekretasen gespalten werden kann, wobei die α -Sekretase den größten Teil des APP in zwei längere Bruchstücke spaltet. Ein kleiner Anteil wird

von den β - und γ -Sekretasen in kürzere Peptide gespalten. Dabei entstehen $A_{\beta 1-40}$ - und $A_{\beta 1-42}$ -Fragmente. Die γ -Sekretase ist für die genaue Lage des carboxylterminalen Schnitts wichtig. Dem 42 Aminosäuren langen Stück $A_{\beta 1-42}$ wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung zugeschrieben. Periphere Zellen scheiden das A_{β} sofort aus, während Neurone große Mengen an intrazellulärem A_{β} produzieren (Wertkin et al. 1993). Dabei ist der Produktionsort unterschiedlich. $A_{\beta 1-40}$ wird größtenteils im Trans-Golgi-Netzwerk gebildet, $A_{\beta 1-42}$ im Lumen des endoplasmatischen Retikulums. $A_{\beta 1-40}$ wird schnell sekretiert, $A_{\beta 1-42}$ dagegen gespeichert. $A_{\beta 1-42}$ aggregiert schnell, kann nur schwer proteolytisch abgebaut werden und ist ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Amyloid-Plaques.

Unterschiedliche Einflüsse können auf den Metabolismus von APP und damit auf die Bildung amyloidogener Derivate einwirken. Die Insulin-Signal-Transduktions-Kaskade, welche den neuronalen Glucosemetabolismus kontrolliert, beeinflusst den Transport von APP im Golgi-Apparat und beschleunigt die Freisetzung von APP und A_{β} (Solano et al. 2000, Gasparini et al. 2001). Bei der sporadischen AD ist sie auf Rezeptorebene vermindert (Frölich et al. 1998). In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Hemmung der Tyrosinkinase des Insulinrezeptors zu einer intrazellulären Anhäufung von APP führt (Solano et al. 2000, Gasparini et al. 2001).

Bei AD werden erniedrigte Konzentrationen sowohl des $A_{\beta 1-42}$ als auch des $A_{\beta 1-40}$ gemessen im Vergleich zu Kontrollgruppen (Van Nostrand et al. 1992, Hulstaert et al. 1999). In weiteren Studien wurden auch eine verminderte $A_{\beta 1-42}$ -Konzentration im Liquor bei CJK beschrieben (Otto et al. 1997 a und b, Kanemaru et al. 2000). Im Zusammenhang mit FTD sind in der Literatur sowohl erniedrigte (Hulstaert et al. 1999) als auch normwertige Konzentrationen (Sjögren et al. 2000a) im Vergleich zu Kontrollen beschrieben, ähnliches zeigt sich auch bei LBD.

2.1.3 Transthyretin (TTR)

TTR wurde zum ersten Mal 1942 in humanem Serum und Liquor entdeckt und zunächst unter dem Namen Prealbumin beschrieben, da es im elektrischen Feld bei der Elektrophorese auf Grund seiner größeren Mobilität vor Albumin rangiert. Als nächstes wurde 1958 die Präalbumin-Bindung für Thyroxin (T4) beschrieben (Ingbar 1958). 1968 wurde festgestellt, dass es mit Hilfe des retinolbindenden Proteins zusätzlich auch Retinol transportieren konnte (Kanai et al. 1968). 1981 folgte die

Umbenennung von Prealbumin zu Transthyretin, um eine Verwechslung mit den Vorstufen des Albumins zu vermeiden (Schreiber und Richardson 1997).

TTR (56 kDa) setzt sich aus vier identischen Untereinheiten zusammen, wobei jedes Molekül einen zentralen Kanal besitzt, der als Bindungsstelle für das Schilddrüsenhormon T₄ dient. Des Weiteren liefert TTR noch vier Bindungsstellen für das retinolbindende Protein (RBP) (Blake et al. 1974). Nur wenige Prozent der TTR-Moleküle im CSF und Serum haben Schilddrüsenhormone gebunden (Nilsson et al. 1992). Das T₄ gelangt nach intrathekal größtenteils durch Interaktion mit TTR (Dratman et al. 1991, Chanoine et al. 1992). TTR wird von der Leber und dem Plexus choroideus synthetisiert und sekretiert (Dickson et al. 1982, Aldred et al. 1995). Das TTR des Liquors kann nochmals in eine aus dem Blut stammende und in eine vom Plexus choroideus synthetisierte Fraktion unterschieden werden, entsprechend als Blutfraktion und Plexusfraktion bezeichnet. Der Transportmechanismus der Blutfraktion läuft wie beim Albumin passiv über die Blut-Liquor-Schranke. Bei einem regelrechten Albumin-Quotienten ($Q\text{-Albumin} = \frac{\text{Albumin (Liquor)}}{\text{Albumin (Serum)}}$) stammen etwa 10% des gesamten TTR (Liquor) aus dem Blut (Dickson et al. 1986, Reiber 2001).

Das Verhältnis von Liquorkonzentration zu Serumkonzentration ist für TTR über 200-mal höher im Vergleich zum Albumin (Riisøen 1988). Die Konzentration im Serum ist ein sensibler Indikator für Mangelernährung auf Grund einer Reduktion der Produktionsrate im Zusammenhang mit einem Abbau um 50% pro Tag (Robbins 2002, S.1189). Die Konzentration im Liquor nimmt um 0,06 mg/l pro Jahr zu. So lassen sich Konzentrationen von 15,5 mg/l bei einem Durchschnittsalter von 10 Jahren, 17,4 mg/l bei einem Durchschnittsalter von 40 Jahren und 20,0 mg/l bei einem Durchschnittsalter von 76 Jahren messen. Patienten mit AD weisen hingegen erniedrigte TTR-Konzentrationen im CSF im Vergleich zu gleich alten Patienten ohne Demenz auf. Bei einem Durchschnittsalter von 74 Jahren werden bei AD Konzentrationen von 17,5 mg/l gemessen (Serot et al. 1997).

Laut Riisøen korreliert der Grad der Demenz negativ mit der TTR-Konzentration im Liquor (Riisøen 1988). Dabei wurden 24 Patienten mit AD und 37 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen untersucht. Studien beschreiben erniedrigte TTR-Konzentrationen im Liquor bei der AD im Vergleich zu gleich alten, gesunden Kontrollen (Serot et al. 1997, Merched et al. 1998, Riisøen 1988, Puchades et al. 2003, Castaño et al. 2006, Gloeckner et al. 2008).

Merched et al. berichten außerdem von einer Assoziation zwischen der Anzahl an senilen Plaques und der TTR-Konzentration des Liquors (Merched et al. 1998). Es wird diskutiert, ob TTR vor der A β -Aggregation und der Bildung von senilen Plaques schützt (Serot et al. 1997, Sousa et al. 2007, Choi et al. 2007). Der zugrunde liegende Mechanismus ist bis heute nicht genau bekannt. Die thiol-konjugierte Form des TTR soll bei Patienten mit AD weniger nachweisbar sein im Vergleich zu Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (Biroccio et al. 2006).

Das TTR-Gen ist auf dem Chromosom 18 lokalisiert (Robbins 2002). Bei der familiären Transthyretinamyloidose liegen Mutationen des Codon 30 oder des Codon 18 vor. Hierbei kommt es vermehrt zur ZNS-Beteiligung mit Transthyretinamyloidablagerungen in den Meningen, im Hirnparenchym oder im Auge in Bindehaut, Hornhaut, Augenmuskeln, im Glaskörper und den Augenlidern (Schönland 2006, A2240). Die klinische Symptomatik dieser Mutation umfasst Demenz, epileptische Anfälle, Ataxie und Visusverlust. Der Erkrankungsbeginn liegt in der 5. oder 6. Dekade bei einem schrittweisen Verlauf (Beyreuther et al. 2002, 378).

2.2 Demenzformen

„Die Demenz wird nach ICD 10 folgendermaßen definiert: Erworbene Störung des Gedächtnisses und des Denkvermögens, die so ausgeprägt ist, dass dadurch (berufliche und private) Alltagsaktivitäten beeinträchtigt sind. Die Störung muss seit mindestens sechs Monaten und nicht nur im Rahmen eines Delirs bestehen“ (Diener et al. 2008, 155)

2.2.1 Morbus Alzheimer (AD)

Die Alzheimer-Demenz, von Alois Alzheimer 1906 das erste Mal beschrieben (Verhey 2009), ist die häufigste degenerative Erkrankung des ZNS. Der Erkrankung liegt ein langsam fortschreitender neurodegenerativer Prozess zugrunde, der viele Jahre vor Auftreten der ersten manifesten klinischen Symptome in limbischen und paralimbischen Gehirnregionen beginnt und zu dessen Kardinalsymptom die Beeinträchtigung des Gedächtnisses gehört. Erste Leistungseinschränkungen treten auf, wenn die Neurodegeneration den mittleren Temporallappen erreicht und die für die Informationsspeicherung verantwortlichen Strukturen des Hippocampus und des Mandelkerns irreversibel schädigt. Die AD kann in drei Stadien (frühes, mittleres

und spätes Stadium) eingeteilt werden, wobei die Übergänge fließend sind. Im späten Stadium sind nahezu alle kognitiven Funktionen betroffen. Das charakteristische Krankheitsbild entsteht, wenn der Krankheitsprozess auf die Assoziationszentren der temporalen und parietalen Rinde übergreift (Beyreuther et al. 2002, 168).

Folgende neuropathologischen Veränderungen wie fibrilläre Zytoskelettveränderungen der entorhinalen, hippocampalen und isokortikalen Nervenzellen und kortikale Ablagerungen des β -Amyloidproteins können bei der AD gefunden werden. Dabei zeigen sich die neurofibrillären Zytoskelettveränderungen in den Nervenzellkörpern in Form von spiraligen Neurofibrillen (auch „Tangles“ genannt) bestehend aus unlöslichen, aggregierten und zum Teil aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen. Das β -Amyloid führt hingegen zur Bildung „seniler Plaques“, die anfänglich lösliche und später feste Aggregate bilden (Berlit 2006, 820). Dabei werden die ersten Plaques in den basalen Anteilen des Isokortex gebildet, häufig in den basalen Anteilen des Temporallappens. Ablagerungen breiten sich von basal aufsteigend in den isokortikalen Assoziationsfeldern aus. Später entstehen Ablagerungen in den Zentren der limbischen Schleife. Im Endstadium sind die Plaques fast in allen Teilen der Hirnrinde und in vielen subkortikalen Gebieten zu finden (Beyreuther et al. 2002, 122-123).

Bei den familiären AD-Fällen wurden Mutationen in drei Genen gefunden: im APP, PS 1 oder PS 2. Das APP liegt auf Chromosom 21. Eine Mutation führt zu früher Manifestation einer AD und wurde bei circa 20 Familien weltweit beschrieben. PS 1 und PS 2 liegen auf Chromosom 14 und 1. Mutationen wurden bei weniger als 100 Familien weltweit gefunden, wobei innerhalb der Gruppe der durch Gendefekte bedingten AD bei 80% der Patienten eine Mutation auf Chromosom 14 und bei 15% eine Mutation auf Chromosom 1 vorlag. Mutationen im PS 1 führen zu einer AD mit einem Beginn meist vor dem 55. Lebensjahr, bei der gehäuft Myoklonien und epileptische Anfälle auftreten. Eine Mutation im PS 2 führt zu einer AD mit einem Krankheitsbeginn zwischen 45 und 73 Jahren. Auch hier treten vermehrt Myoklonien und epileptische Anfälle auf (Berlit 2006, 820).

Eine größere Bedeutung weist die normale genetische Variante des Gens für Apolipoprotein E (Apo E) auf Chromosom 19 auf. Es liegen drei Allele ϵ 2, ϵ 3 und ϵ 4 vor. Ein erhöhtes Risiko geht vom Allel ϵ 4 sowohl in homozygoter als auch heterozygoter Form aus, wobei das Allel ϵ 4 häufiger als bei altersgematchten Kontrollen auftritt und ϵ 4-Homozygote ein 12-fach erhöhtes Risiko (OR=12,5) (95%

CI, 8,8-17,7) für das Auftreten einer AD haben. Mit ϵ 2 ist möglicherweise ein protektiver Effekt verbunden (Beyreuther et al. 2002, 30).

Die AD ist eine klinische Diagnose, bei der die neuropsychologische Testung und eine körperliche Untersuchung besonders wichtig sind. Zusätzlich werden laborchemisch und bildmorphologisch andere Ursachen ausgeschlossen. Im MRT bzw. CT zeigt sich eine temporal, auch frontal und parietal betonte Atrophie. Diese korreliert signifikant mit der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit. Zusätzlich sind akzentuierte Hippocampusatrophie und White Mattern Lesion zu finden.

2.2.2 Lewy-Körperchen-Erkrankung (LBD)

Die Demenz mit Lewy-Körperchen ist vermutlich die zweit- bis dritthäufigste Demenzform. Die Diagnosestellung ist jedoch erschwert, da die klinischen Übergänge zur Alzheimer-Demenz oder der Parkinson-Erkrankung fließend sind (Diener et al. 2008, 161). Nach McKeith et al. (1996) und McKeith (2006) müssen mindestens zwei der folgenden drei Symptome vorliegen:

- fluktuierende kognitive Defizite (besonders Aufmerksamkeit)
- wiederholte detaillierte visuelle Halluzinationen
- extrapyramidalmotorische Störungen innerhalb eines Jahres vor oder nach Auftreten der Demenz.

Unterstützt wird die Diagnose durch weitere klinische Symptome wie wiederholte Stürze, Synkopen, vorübergehende Bewusstseinsstörung, Neuroleptikasensitivität und Halluzinationen.

Für die Post-mortem-Diagnose einer LBD ist ausschließlich das Vorkommen von Lewy-Körperchen erforderlich (Beyreuther et al. 2002, 279). Die eosinophilen Einschlusskörperchen befinden sich im Bereich des limbischen Systems, des temporalen Kortex und der Substantia nigra.

Die Neuroleptika-Überempfindlichkeit könnte mit einer verminderten Regulierungskapazität von striatalen Dopamin-D₂-Rezeptoren zusammenhängen (Piggott et al. 1998). So kann bei der LBD auch im IBZM-SPECT eine verminderte Bindung von Dopamin-D₂-Rezeptoren nachgewiesen werden (Walker et al. 1997).

Der DAT-Scan kann bei der Differentialdiagnose zwischen AD und LBD behilflich sein, da die LBD einen Mangel an Dopaminwiederaufnahmestellen (DAT-Mangel) aufweist. Bei der LBD kommt es zu einem 40-70%igen Verlust von striatalem

Dompamin und dopaminergen Zellen sowie Transportern. ^{123}I -FP-CIT ist ein prä-synaptischer Marker für Dopamin-Transporter und kann im DAT-Scan dargestellt werden. Bei AD sieht man hier keine Veränderungen im Vergleich zu Kontrollen (Vaamonde-Gamo et al. 2005, McKeith et al. 2007).

2.2.3 Frontotemporale Demenz (FTD)

Die FTD gehört zu der Krankheitsgruppe Pick-Komplex und wurde 1892 erstmals von A. Pick beschrieben. Die unter dem Begriff Pick-Komplex zusammengefasste Krankheitsgruppe besteht aus

- der frontotemporalen Demenz (FTD)
- der primär progredienten Aphasie (PPA)
- der semantischen Demenz (SD)
- der frontotemporalen Demenz mit Parkinsonismus bei Mutation auf dem Chromosom 17
- der kortikobasalen Degeneration (CBD), seit 1998 dem Pick-Komplex zugerechnet

(Diener et al. 2008, 159-161)

Sie beginnt als neurodegenerative Erkrankung schleichend und wird meist in der 5. und 6. Dekade diagnostiziert. Auffällig ist eine Persönlichkeitsveränderung mit Distanzlosigkeit und übersteigter Esslust, aber auch eine Aspontanität. Es können auch ein Parkinson-Syndrom mit Amimie und Rigor oder aphasische Störungen auftreten. Zu einer Intelligenzminderung und Gedächtniseinschränkung kommt es erst im Verlauf der Erkrankung (Beyreuther et al. 2002, 254-255).

Zu der hereditären FTD und dem Parkinsonismus führen unter anderem Mutationen des Tau-Gens auf dem Chromosom 17q21-22. Diese ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit Beginn in der 5. Dekade. Zu den klinischen Symptomen zählen Parkinsonismus, Persönlichkeitsveränderungen, stereotype Verhaltensweisen, Gedächtnisstörungen, Aphasie, Apraxie, Dystonie und Mutismus (Bird et al. 1999). Hervorgerufen wird dieses durch Atrophie der frontalen und temporalen Rinde mit Nervenzellverlust und Gliose in Stammganglien und Substantia nigra, ballonierten Neuronen und massive Tau-Ablagerungen in Neuronen und Glia (Buée und Delacourte 1999).

2.2.4 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)

1920 bzw. 1921 wurde die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erstmals von Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Maria Jakob beschrieben (Hort et al. 2008). Die sporadische Creutzfeldt-Jakob- Erkrankung (sCJK) hat in Deutschland eine Inzidenz von 1,3 pro 1 Mio. Einwohner (Heinemann et al. 2007). Zu den Diagnosekriterien von der sCJK zählen eine rasch progrediente Demenz (< 2 Jahren) und mindestens zwei von vier neurologischen Befunden wie Myoklonus, visuelle/zerebelläre Symptome, pyramidale/ extrapyramidale Störungen oder akinetischer Mutismus. Zusätzlich gehören auch typische EEG-Veränderungen (periodische sharp-slow-wave-Komplexe bei etwa $\frac{3}{4}$ der gesicherten Fälle) und/ oder der Nachweis von 14-3-3-Protein im Liquor zu den Kriterien (Zerr et al. 1995). Die Diagnose der sCJK wird durch die Bestimmung weiterer Parameter im Liquor wie der neuronenspezifischen Enolase (NSE) (Zerr et al. 1995), des Tau-Proteins (Otto et al. 1997 a) und des Proteins S-100 (Otto et al. 1997 b) gestützt. Dabei nimmt insbesondere das Tau-Protein eine besondere Rolle ein, da im Vergleich zu anderen demenziellen Erkrankungen exzessiv erhöhte Tau-Werte bei der CJK gemessen werden. So kann CJK von AD mit Hilfe des Cut-Off-Wertes von 1530 pg/ml mit einer Sensitivität und Spezifität von >90% unterschieden werden (Vanmechelen et al. 2001). Als weitere Marker in der Diagnostik wird das A β in vielen Studien beschrieben. Bei der CJK werden im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte A β -Konzentrationen gemessen (Otto et al. 1997 a).

Darüber hinaus zeigt auch die Magnetresonanztomografie (MRT) mit einer diagnostischen Wertigkeit von etwa 66% für CJK typische Befunde. Bei der sCJK zeigen sich Hyperintensitäten in Teilen der Basalganglien, dem Nucleus caudatus und im Putamen sowie im Kortex.

2.2.5 Normaldruckhydrozephalus (NPH)

Der Normaldruckhydrozephalus ist eine wichtige Ursache für eine Demenz, die reversibel sein kann. Dabei handelt es sich um eine Störung der Liquorresorption, die meist im Alter zwischen 50 und 70 beginnt und durch die Trias Demenz, Harninkontinenz und Gangstörung charakterisiert wird (Förstl et al. 2005, 50). Die Inzidenz des kongenitalen Hydrozephalus wird auf 1-4/1000 Geburten geschätzt, wobei der im Erwachsenenalter erworbene Hydrozephalus etwa 50% aller Hydrozephalusdiagnosen einnimmt. Ein sekundärer NPH kann sich nach

Subarachnoidalblutungen, Schädel-Hirn-Traumata und Meningitiden entwickeln (Meier et al. 1999).

Die klinische Symptomatik wird kurzzeitig durch einen Liquorablassversuch von circa 30 ml (spinal tap) verbessert. MRT und CT zeigen eine Erweiterung der Seitenventrikel mit periventrikulärer Randunschärfe bei engem apikalem Subarachnoidalraum (fehlende oder geringe Hirnatrophie) (Förstl et al. 2005, 50).

Zu den operativen Therapie-Möglichkeiten zählt die Anlage eines Shuntes. Der postoperative Erfolg hängt von einer sorgfältigen Indikationsstellung ab. So profitieren im Mittel 59% der Patienten von einem Shunt, davon 29% signifikant oder länger anhaltend (Hebb und Cusimano 2001). Nach einer multizentrischen Studie kam es bei der Hälfte der Patienten zu einer Besserung im ersten postoperativen Monat mit anschließendem stabilem Verlauf, ein Viertel blieb unverändert oder es kam zu einer Verschlechterung. Der Rest der Patienten zeigte entweder eine ausschließlich vorübergehende Besserung oder eine stetig zunehmende Besserung (Boon et al. 1997, Boon et al. 1998a, Boon et al. 1998b, Boon et al. 2000). Dabei scheint eine negative Korrelation zwischen Ventrikelgröße und Besserungstendenz zu bestehen (Meier und Mutze 2004).

2.3 Übersicht über bisherige Ergebnisse

Im Folgenden sind in einer Tabelle Literaturangaben bezüglich TTR, p-Tau, Tau-Protein sowie $A_{\beta 1-42}$ zusammengestellt.

Tab. 2.1.: Übersichtstabelle der Liquormarker

	AD	LBD	FTD	CJK	NPH
TTR	↓ vs Kontrollen (<i>Riisoeen 1988, Serot et al. 1997, Merched et al. 1998, Puchades et al. 2003, Castaño et al. 2006, Hansson SF et al. 2009</i>)				
Tau	↑ vs Kontrollen (<i>Arai et al. 1995, Blennow et al. 1995, Jensen et al. 1995, Otto et al. 1997a, Sunderland et al. 2003, Lins et al. 2004, Hansson O et al. 2006, Wallin et al. 2006, Mollenhauer et al. 2007</i>)	↔ vs Kontrollen (<i>Kanemaru et al. 2000, Molina et al. 1999</i>) ↑ vs Kontrollen (<i>Arai et al. 1997</i>)	↔ vs Kontrollen (<i>Hulstaert et al. 1999, Mecocci et al. 1998</i>) ↑ vs Kontrollen (<i>Molina et al. 1999, Arai et al. 1997</i>)	↑ vs Kontrollen, AD (<i>Otto et al. 1997a/b, Wiltfang et al. 2003, Van Everbroeck et al. 2003, Sanchez-Juan et al. 2006</i>)	↔ vs Kontrollen (<i>Hulstaert et al. 1999</i>) ↑ vs Kontrollen (<i>Kudo et al. 2000</i>)
A_β 1-42	↓ vs Kontrollen (<i>Hansson O et al. 2006, Wallin et al. 2006, Mollenhauer et al. 2005, Lewczuk et al. 2004, Sunderland et al. 2003, Riemenschneider et al. 2002, Kanemaru et al. 2000</i>)	↓ vs Kontrollen (<i>Bibl et al. 2006, Mollenhauer et al. 2005, Kanemaru et al. 2000</i>)	↓ vs Kontrollen (<i>Hulstaert et al. 1999, Sjögren et al. 2000</i>)	↓ vs Kontrollen (<i>Otto et al. 1997a/b</i>)	↓ vs Kontrollen (<i>Hulstaert et al. 1999</i>)
p-tau	AD ↑ vs andere Demenzerkrankungen (<i>Bueé und Delacourt 2000, Sjögren et al. 2000a, Parnetti et al. 2001, Vanmechelen et al. 2001, Kapaki et al. 2007</i>)				

- Kontrollen: Patienten, die an keiner Demenz erkrankt sind.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es wurden drei Zugangswege gewählt, um die Patientenkollektive zu bilden. Zum einen wurden Patientenproben der Prionenforschungsgruppe Göttingen verwendet, zum anderen wurden Proben und Daten von Patienten der neurologischen Klinik Göttingen asserviert, die im Rahmen der Demenzdiagnostik eine diagnostische Liquorpunktion erhielten. Die gesunden Kontrollproben wurden mit Hilfe der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Stadtkrankenhauses der Asklepios Kliniken Schildautal im Rahmen von Spinalanästhesien bei chirurgischen Eingriffen gewonnen. Diese Patienten mussten sich einer Routineoperation unterziehen und hatten keine neurologischen Erkrankungen. Artifizuell blutige Liquorproben wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Proben wurden der Universität Göttingen umgehend nach der Entnahme zugesandt und anschließend bei minus 80 Grad in Eppendorf-Gefäßen gelagert. Insgesamt wurden die Proben während der Messungen dreimal aufgetaut und wieder eingefroren.

Die Studie wurde von dem Ethikkomitee der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer: 4/5/01, positives Votum der Ethik-Kommission der Universität vom 01.07.2001 sowie ergänzender Antrag bewilligt in der Sitzung vom 17.02.2005).

3.2 Einteilungen der Demenzen nach ihrem Schweregrad

Neben der kumulativen Auswertung wurden alle Daten zusätzlich nach dem Schweregrad der Erkrankung der jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Probengewinnung eingeteilt.

Da dies eine retrospektive Studie ist, konnte eine Einteilung deshalb nur anhand von Akten und Arztbriefen geschehen. Jede in dieser Arbeit untersuchte Erkrankung wurde nach eigenen und krankheitsspezifischen Gesichtspunkten eingeteilt. Eine Einteilung in drei Krankheitsstadien erfolgte auch mit Hilfe des Mini-Mental-Status-Tests (MMST). Bei einer Schweregradeinteilung entspricht die erreichte Punktzahl von 26-30 Punkten einem Normalbefund, eine Punktzahl von 18-25 einer leichten Demenz, eine Punktzahl von 11-17 findet man bei mittelschwer betroffenen Demenz-Kranken und ein schwer betroffener Patient erreicht maximal 10 Punkte.

Die Gruppe der AD-, LBD- und FTD- Patienten wurde in zwei Stadien eingeteilt. Dabei wurden folgende Definitionen gewählt:

Stadium 1: leichte kognitive Beeinträchtigung mit 24-29 Punkten im MMST und leichte Demenz mit 20-23 Punkten im MMST. Die Patienten waren zur Person noch gut orientiert, aber zu Zeit und Ort desorientiert. Des Weiteren zeigten die Patienten mäßige Schwierigkeiten beim Lösen schwieriger alltäglicher Probleme bei noch erhaltenem sozialem Urteilsvermögen.

Stadium 2: schwere Demenz mit 0-19 Punkten im MMST. Patienten waren zu Zeit, Ort und Situation, oft auch zur Person, nicht orientiert. Hier zeigten die Patienten einen schweren Gedächtnisverlust. Des Weiteren wiesen sie große Schwierigkeiten auf, Probleme und Konflikte zu lösen. In der körperlichen Hygiene waren sie auf Hilfe angewiesen.

Die Schweregradeinteilung in der Gruppe der CJK wurde auf Grund der großen klinischen Heterogenität der Erkrankung anhand anderer Kriterien vorgenommen. Für diese Gruppe wurden der klinische Beginn der Erkrankung und der Tod des Patienten mit dem Zeitpunkt der Lumbalpunktion in Relation gesetzt. Dabei wurde die Zeitspanne vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns bis zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion durch die Zeitspanne der gesamten Krankheitsdauer geteilt und entsprechend des Zeitpunktes der Lumbalpunktion eine Einteilung in erstes, zweites oder drittes Drittel innerhalb des Krankheitsverlaufes vorgenommen.

Zur Erfassung des Schweregrades bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus wurde die Homburg-Skala nach Kiefer verwendet (Kiefer et al. 2003). Diese Einteilung berücksichtigt nicht nur den kognitiven Status eines Patienten, sondern auch typische Symptome des Normaldruckhydrozephalus wie maximal erreichbare Gehstrecke, Inkontinenz und Kopfschmerzen. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, umso mehr Punkte erreicht der Patient. Insgesamt kann ein maximaler Punktwert von 24 erreicht werden. So konnte eine Einteilung in drei Gruppen erfolgen. Befindet sich der Patient noch im Stadium der leichten Erkrankung, erreicht er zwischen 1 und 5 Punkten, bei mittlerer Erkrankungsschwere 6-11 Punkte, sowie im Fall eines schweren Normaldruckhydrozephalus 12-24 Punkte.

3.3 Messungen

3.3.1 Bestimmung von Transthyretin und Albumin

Transthyretin- und Albumin- Konzentrationen wurden jeweils im Serum und Liquor bestimmt. Diese Messungen fanden im neurochemischen Labor der Universität Göttingen statt.

Die quantitative Messung der TTR-Konzentration wurde mit Hilfe von N Antiseren gegen Human-Albumin, -Präalbumin und retinolbindendes Protein® der Firma Dade Behring, Marburg, Deutschland nephelometrisch vorgenommen. Mit dieser Methode wird die Streuung des einstrahlenden Lichtes erfasst, da TTR in einer immunchemischen Reaktion mit einem spezifischen Antikörper des Antiserums Immunkomplexe bildet, an denen das Licht gestreut wird. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration. Hierzu wurden die Liquores und die Seren zunächst zentrifugiert und im nächsten Schritt bei Raumtemperatur in einer Verdünnung von 1:5 gemessen.

Die quantitative Messung der Albuminmenge fand mit Hilfe von N Antiseren gegen Human-Albumin, -Präalbumin und retinolbindendes Protein® der Firma Dade Behring, Marburg, Deutschland unter Benutzung eines Nephelometers statt. Dieses misst die Streuung des einstrahlenden Lichtes, da Albumin in einer immunchemischen Reaktion mit einem spezifischen Antikörper des Antiserums Immunkomplexe bildet, an denen das Licht gestreut wird. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration. Hierzu wurden die Liquores und die Seren zunächst zentrifugiert und im nächsten Schritt bei Raumtemperatur in einer Verdünnung von 1:5 gemessen.

3.3.2 Bestimmung von Amyloidpeptid 1-42

Eine ELISA-Methode wurde zur quantitativen Bestimmung der A-beta 1-42-Konzentration im Liquor verwendet. Als Testkit wurde der hAmyloid B42 ELISA® der Firma Genetics Company, Schlieren, Schweiz verwendet mit einer Nachweisgrenze von 100 pg/ml. Zum Vergleich unterschiedlicher Testkits für die Bestimmung von A-beta 1-42 wurde der Kit INNOTEST® beta-AMYLOID (1-42) der Firma Innogenetics, Ghent, Belgien verwendet mit einer Nachweisgrenze von 50 pg/ml.

3.3.3 Bestimmung von Amyloidpeptid 1-40

Eine ELISA-Methode wurde zur quantitativen Bestimmung der A-beta 1-40-Konzentration im Liquor verwendet. Als Testkit wurde der hAmyloid B40 ELISA® der Firma Genetics Company, Schlieren, Schweiz mit einer Nachweisgrenze von 100 pg/ml verwendet.

3.3.4 Bestimmung von Tau-Protein

Eine ELISA-Methode wurde zur quantitativen Bestimmung des Tau-Proteins im Liquor verwendet. Als Testkit wurde INNOTEST® h Tau Ag der Firma Innogenetics, Ghent, Belgien mit einer Nachweisgrenze von 60 pg/ml verwendet.

3.4 Statistische Auswertung

Zur graphischen Darstellung wurde der Box-Plot und für die Auswertungen und den Vergleich zwischen den Gruppen wurden der T-Test bei unabhängigen Stichproben (einfaktorieller ANOVA- Test mit Bonferroni und Tamhane T 2) und der Mann-Whitney U-Test verwendet. Als signifikant gelten p-Werte, die < 0,05 sind. Die Bestimmung von Korrelationsgeraden wurde mit dem Pearsonschen bzw. Spearmanschen Korrelationskoeffizient (r) durchgeführt. Die Auswertungen und die graphischen Abbildungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows (11.5) und SigmaPlot 9.0 erstellt.

Ein $A_{\beta 1-40/1-42}$ -Ratio wurde mit $A_{\beta 1-42}$ in Kombination mit $A_{\beta 1-40}$ (A_{β} -Ratio = $A_{\beta 42}/A_{\beta 40} \cdot 10$) errechnet, wobei die jeweiligen Daten von derselben Probe stammen müssen. Der optimale Cut-off Punkt wurde mit Hilfe des Youden-Index bestimmt (Youden-Index = [Sensitivität + Spezifität]-1). Dieser Grenzpunkt spiegelt die beste Sensitivität und Spezifität für den Test wider. Den besten Cut-off Punkt findet man bei einem Youden-Index von +1.

4. Ergebnisse

4.1 Gruppencharakterisierung

Die Studie beinhaltet insgesamt ein Kollektiv von 124 Patienten. Hierbei umfasst die Kontrollgruppe 19 Patienten (12 weibliche und 7 männliche mit einem Altersmedian von 69), die AD-Gruppe 23 Patienten (12 weibliche und 11 männliche mit einem

Altersmedian von 67), die CJK-Gruppe 18 Patienten (9 weibliche und 9 männliche mit einem Altersmedian von 71), die LBD-Gruppe 23 Patienten (10 weibliche und 11 männliche mit einem Altersmedian von 74), die Gruppe mit FTD 10 Patienten (1 weiblichen und 9 männliche mit einem Altersmedian von 66) und die NPH-Gruppe 13 Patienten (4 weibliche und 9 männliche mit einem Altersmedian von 73), *siehe Tabelle 4.1.*

Tab. 4.1: Zusammensetzung des Patientenkollektives

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
Anzahl	19	23	18	23	10	13
Gruppe	1	2	3	4	6	7
Alter	69 (23-89)	67 (45-80)	70,5 (53-79)	74 (58-87)	65,5 (52-73)	73 (64-82)
Geschlecht, w/m	12/7	12/11	9/9	11/12	1/9	4/9

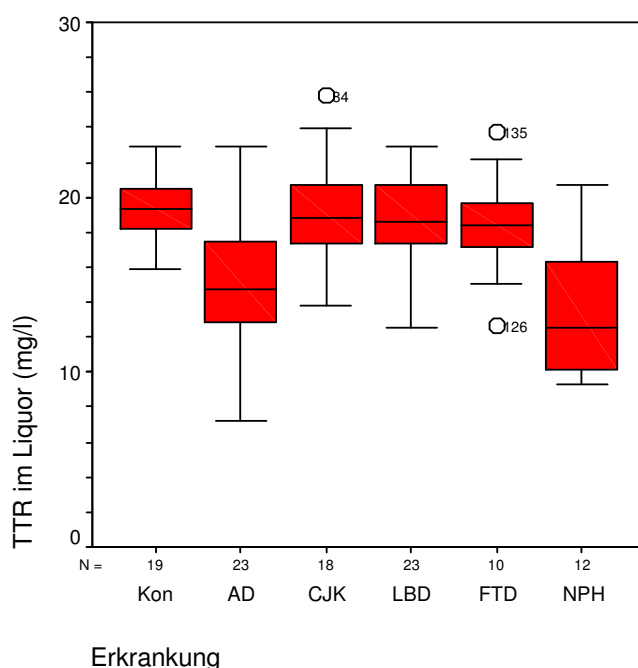
Im Ergebnisteil sind die Abbildungen aufgenommen, die signifikante Werte zeigen und auf die insbesondere in der Diskussion eingegangen wird. Alle weiteren Ergebnisse sind in Form von Tabellen im Anhang zu finden (Beginn auf Seite 70).

4.2 Transthyretin im Liquor und Serum

4.2.1 Transthyretin im Liquor

Die TTR-Werte wurden zunächst im Liquor gemessen. Dabei ergaben sich sowohl für die 23 AD-Proben ($p=0,002$) als auch für die 12 NPH-Proben ($p<0,001$) signifikant niedrigere Werte, *siehe Abbildung 4.1.*

ABB. 4.1: Transthyretin



Der Median der 23 AD-Proben (14,7 mg/l) lag um 4,6 mg/l niedriger als derjenige der Kontrollen (19,3 mg/l). Das Maximum beider Gruppen lag bei 22,9 mg/l, wohingegen das Minimum der AD mit 7,23 mg/l um 8,67 mg/l (45%) niedriger war als das der Kontrollen. Bei der NPH-Gruppe sah es im Vergleich zu den Kontrollen ähnlich aus. Der Median lag um 6,75 mg/l tiefer, das Maximum war 2,2 mg/l niedriger und das Minimum 6,55 mg/l tiefer (41%). Die TTR-Konzentrationen der anderen Demenzen spiegeln sich im Bereich der Kontrollen wider, *siehe Tabelle 4.2*.

Tab. 4.2: Transthyretin-Werte im Liquor

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	23	18	23	10	10
Median (mg/l)	19,3	14,7	18,85	18,6	18,4	12,55
Mittelwert(mg/l)	19,32	14,99	19,12	18,58	18,41	13,51
Min mg/l	15,9	7,23	13,8	12,5	12,6	9,35
Max mg/l	22,9	22,9	25,8	22,9	23,7	20,7
SD	1,893	3,35	3,244	2,696	3,179	4,226

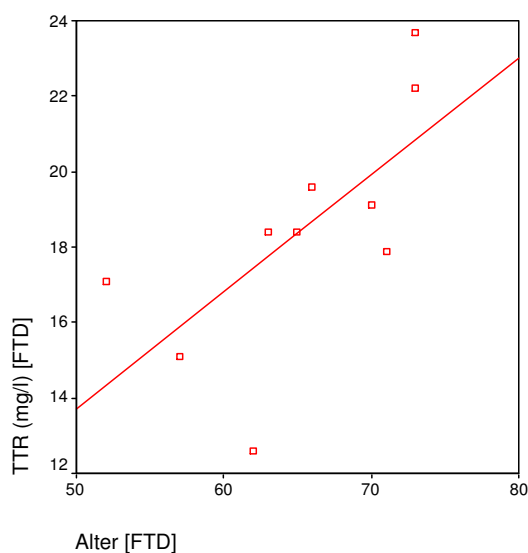
Nachfolgend wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen TTR und dem Alter oder zwischen TTR und den weiteren gemessenen Markern (Tau und $A_{\beta 1-42}$ und $A_{\beta 1-40}$) besteht, *siehe im Anhang 7.4*. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation bei der FTD zwischen TTR und dem Alter mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson $r = 0,68$ ($p = 0,03$). Bei der AD-Gruppe kann nur eine positive Korrelation zwischen Alter und TTR-Konzentration vermutet werden mit einem Wert von $r = 0,075$ ($p =$

0,7). Die Ausprägung des positiven Zusammenhanges ist sehr gering. Bei den NPH-Patienten zeigt sich ein schwacher negativer Zusammenhang mit $r = -0,227$ ($p = 0,5$), siehe Tabelle 4.3 und Abbildung 4.2.

Tab. 4.3: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Transthyretin-Konzentration

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: Alter / TTR	0,015	-0,021	-0,078	0,094	0,811	-0,227
Signifikanz	0,9	0,9	0,8	0,7	0,004	0,5

ABB. 4.2: Korrelation zwischen Alter und Transthyretin bei den Patienten mit frontotemporaler Demenz



Zusätzlich wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen TTR und Albumin (jeweils im Liquor gemessen) besteht. Dabei konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen TTR und Albumin bei der Kontrollgruppe und der Gruppe mit AD gefunden werden, siehe Tabelle 4.4 und Abbildung 4.3 / 4.4.

Tab. 4.4: Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration und der Albumin-Konzentration (gemessen im Liquor)

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: TTR / Albumin im Liquor	0,624	0,497	0,370	0,357	0,031	0,168
Signifikanz	0,004	0,019	0,130	0,099	0,932	0,551

ABB. 4.3: Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin in der Kontrollgruppe
(gemessen im Liquor)

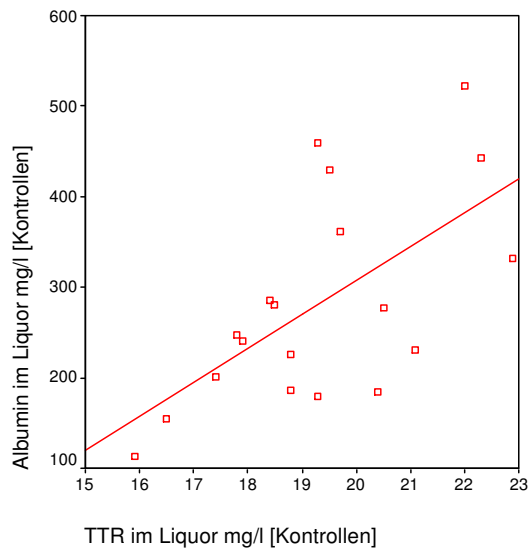
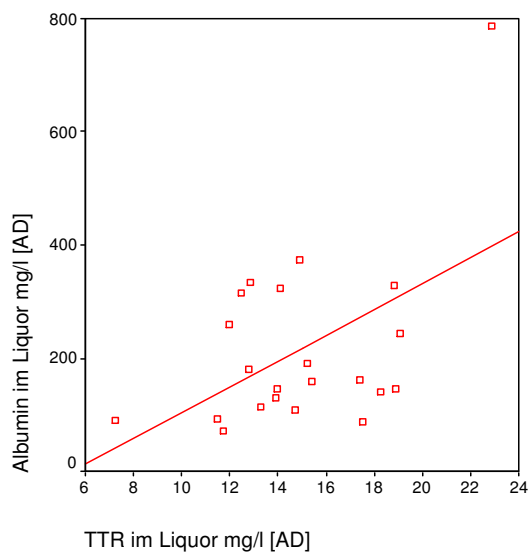


ABB. 4.4 : Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Alzheimer-
Demenz (gemessen im Liquor)



4.2.2 Transthyretin im Serum

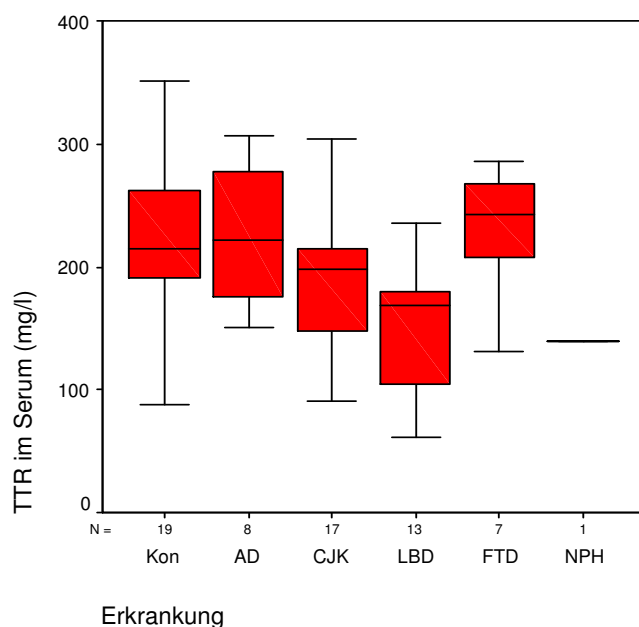
Betrachtet man die TTR-Konzentrationen im Serum, zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei der Gruppe mit LBD mit $p = 0,004$ im Vergleich zu den Kontrollen, mit $p = 0,048$ im Vergleich zu der AD bzw. mit $0,043$, wenn man einen Vergleich zu der FTD zieht, *siehe Abbildung 4.5*. Der Median der LBD lag bei $148,7$ mg/l und war $76,8$ mg/l niedriger als der Median der Gruppe mit AD bzw. um $79,4$ mg/l niedriger als der Median der Kontrollgruppe oder $81,2$ mg/l niedriger im

Vergleich zur FTD, *siehe Tabelle 4.5*. Die Standardabweichung für Kontrollen, CJK und LBD lag im Bereich von 14. Die AD und die FTD zeigten eine Standardabweichung von 20,5.

Tab. 4.5: Transthyretin-Werte im Serum

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median (mg/l)	215	221	198	169	243	140
Mittelwert(mg/l)	228,03	225,5	189,68	148,68	229,86	
Min mg/l	88,5	150	90,6	61,6	131	
Max mg/l	0,351	307	304	236	286	
SD	64,893	60,957	54,593	53,28	53,745	

ABB. 4.5: Transthyretin im Serum



Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der TTR-Konzentration im Serum und dem Alter besteht. Dieses bestätigte sich jedoch nicht. Die Rechnungen nach Pearson zeigten keine signifikanten Werte, *siehe Tabelle 4.6*.

Tab. 4.6: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Transthyretin-Konzentration im Serum

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD
Korrelation K:					
Alter / TTR	-0,401	0,216	-0,046	0,41	-0,027
Signifikanz	0,09	0,6	0,9	0,2	0,6

Bei der Überprüfung der Korrelation zwischen TTR und Albumin (jeweils gemessen im Serum) zeigten sich signifikant positive Korrelationen für die Gruppen mit AD,

CJK und LBD. Für die Kontrollgruppe ergab sich zwar auch eine positive Korrelation, diese war jedoch nicht signifikant mit $p = 0,06$, siehe *Tabelle 4.7 und Abbildungen 4.6 - 4.8*.

Tab. 4.7: Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration und der Albumin-Konzentration (gemessen im Serum)

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD
Korrelation K: TTR / Albumin im Serum	0,438	0,847	0,728	0,713	0,656
Signifikanz	0,06	0,008	0,001	0,006	0,109

ABB. 4.6: Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Alzheimer-Demenz (gemessen im Serum)

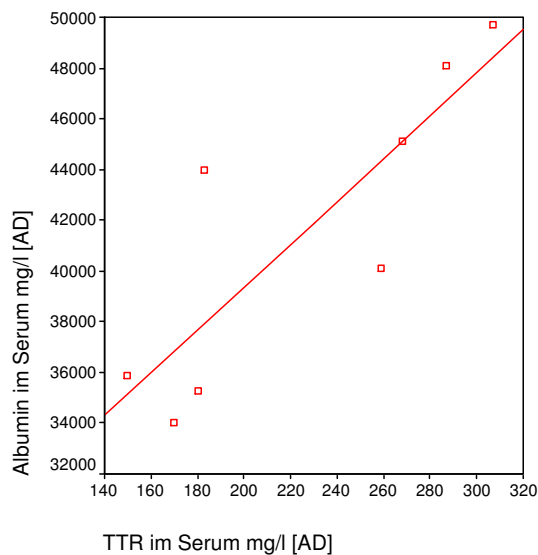


ABB. 4.7 : Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (gemessen im Serum)

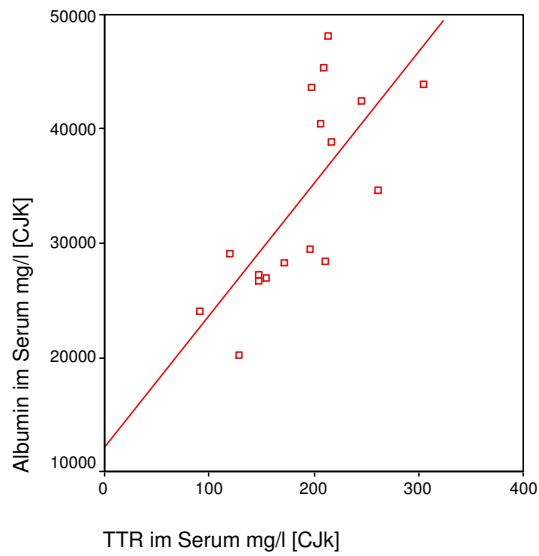
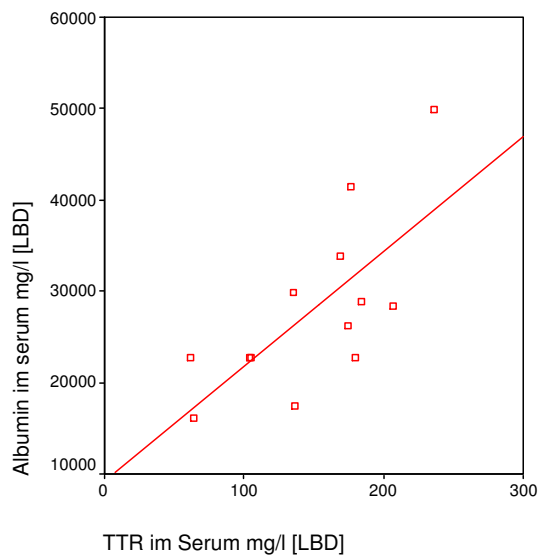


ABB. 4.8: Korrelation zwischen Transthyretin und Albumin bei der Lewy-Körperchen-Demenz (gemessen im Serum)



Zwischen der TTR-Konzentration im Liquor und der TTR-Konzentration im Serum fanden sich keine signifikanten Korrelationen, *siehe Tabelle 4.8.*

Tab. 4.8: Korrelation nach Pearson zwischen der Transthyretin-Konzentration im Liquor und der Transthyretin-Konzentration im Serum

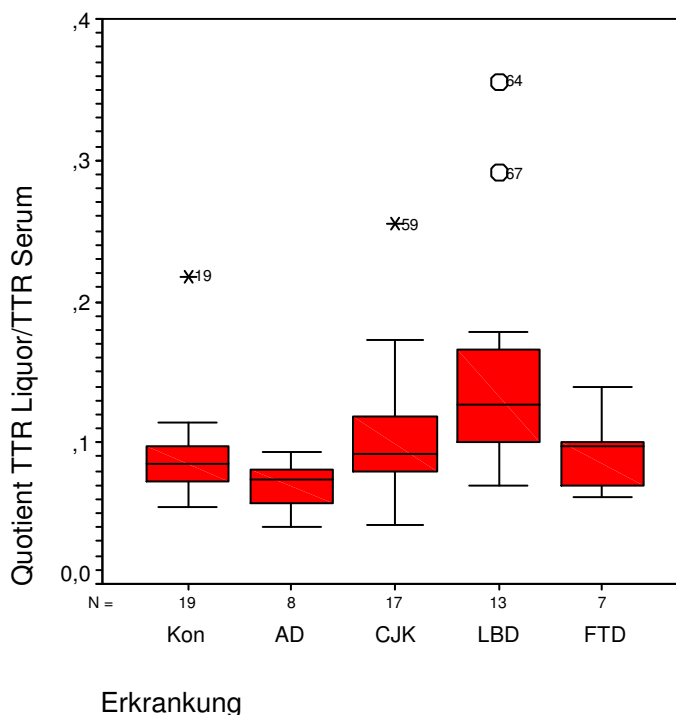
	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD
Korrelation K: TTR CSF / TTR Serum	0,386	0,438	-0,001	0,058	0,029
Signifikanz	0,103	0,278	0,817	0,851	0,951

Der TTR-Quotient (Q-TTR) ergibt sich aus der TTR-Liquor-Konzentration geteilt durch die TTR-Serum-Konzentration. Bei der Berechnung des Quotienten ergaben sich signifikant höhere Werte für die LBD im Vergleich zur AD ($p = 0,038$). Für die AD fand sich der niedrigste Median. Der Unterschied zu den anderen Gruppen war jedoch nicht signifikant, *siehe Tabelle 4.9 und Abbildung 4.9.*

Tab. 4.9: Transthyretin-Quotient

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median	0,085	0,075	0,092	0,127	0,097	0,08
Mittelwert	0,092	0,07	0,108	0,152	0,091	
Min	0,055	0,04	0,042	0,07	0,062	
Max	0,218	0,093	0,255	0,356	0,14	
SD	0,035	0,018	0,05	0,083	0,027	

ABB. 4.9: Transthyretin-Quotient



4.2.3 Transthyretin-Plexusfraktion und Transthyretin-Blutfraktion

Die Transthyretin-Konzentration im Liquor kann nochmals in die Blutfraktion und die Plexusfraktion geteilt werden. Dabei errechnen sich die Blutfraktion aus der Multiplikation von Q-Albumin mit TTR des Serums [Blutfraktion = Q-Albumin*TTR(Serum)] und die Plexusfraktion aus der Subtraktion der Blutfraktion von der TTR im Liquor [Plexusfraktion = TTR(Liquor)-Blutfraktion].

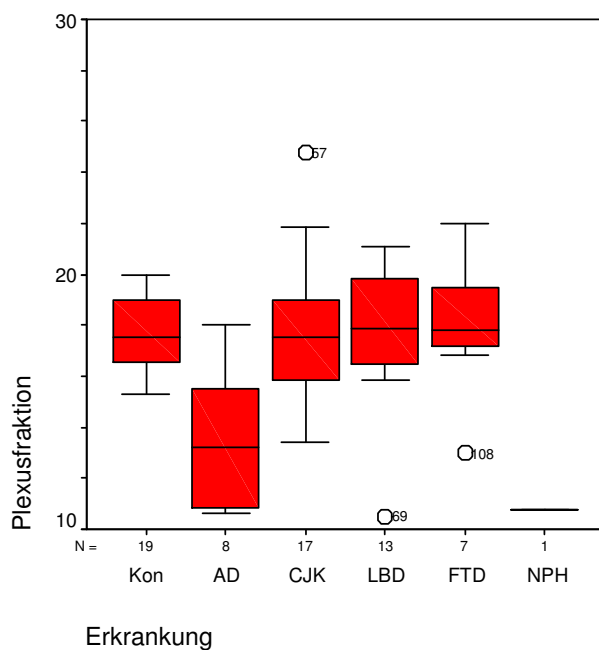
4.2.3.1 Transthyretin-Plexusfraktion

Bei der Betrachtung der Plexusfraktion fanden sich deutlich erniedrigte Werte für die Gruppe mit AD mit einem Median von 13,2. Die Mediane der anderen Gruppen hingegen waren im Bereich von 17,7 zu finden. Die Standardabweichung lag bei 0,7. Für die AD errechnete sich ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen ($p = 0,003$), siehe Tabelle 4.10 und Abbildung 4.10. Die Seren in der Gruppe mit NPH war nicht ausreichend verfügbar, so dass nicht alle Werte messbar waren.

Tab. 4.10: Plexusfraktion

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median	17,55	13,237	17,53	17,864	17,78	10,76
Mittelwert	17,649	13,468	17,728	17,705	18,017	
Min	15,321	10,624	13,382	10,52	12,975	
Max	19,966	17,988	24,768	21,099	21,999	
SD	1,463	2,901	3,123	2,841	2,923	

ABB. 4.10: Plexusfraktion

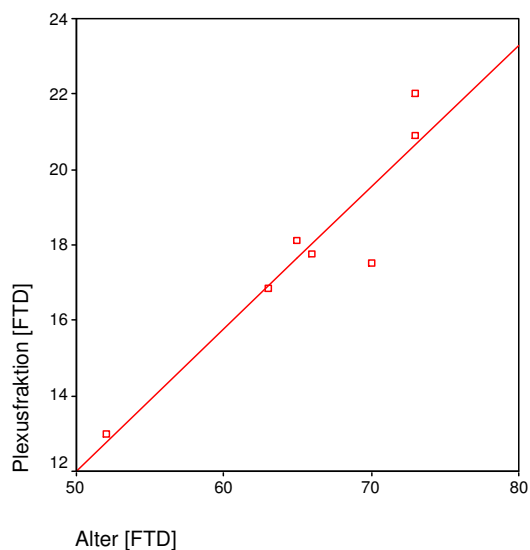


Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Alter besteht. Dabei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation bei der FTD-Gruppe mit $r = 0,8$ ($p = 0,016$), siehe Tabelle 4.11 und Abbildung 4.11.

Tab 4.11: Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Alter

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD
Korrelation K: Plexusfraktion / Alter	0,186	-0,012	0,016	-0,197	0,847
Signifikanz	0,445	0,978	0,951	0,52	0,016

ABB. 4.11: Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Alter bei der frontotemporalen Demenz



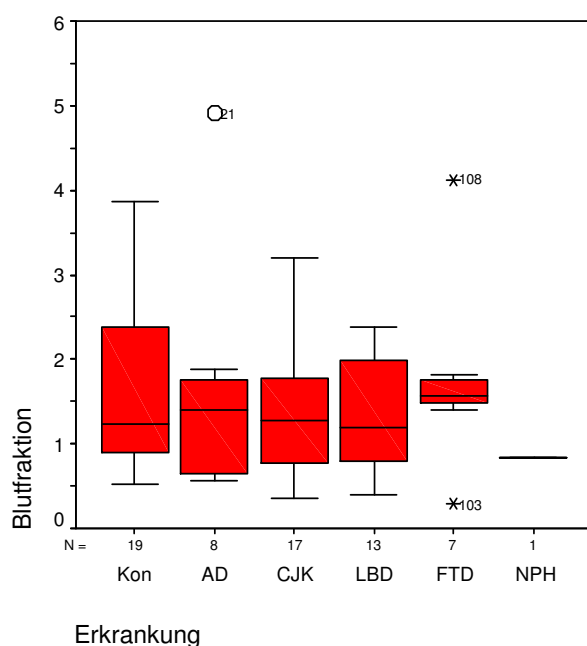
4.2.3.2 Transthyretin-Blutfraktion

Bei Betrachtung der Blutfraktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 1$). Die Mediane der Kontrollen, CJK oder LBD lagen im Bereich um 1,2. Die Mediane der Gruppe mit FTD oder AD waren etwas höher (1,5 bzw. 1,4), siehe Tabelle 4.12 und Abbildung 4.12. Für die Standardabweichung errechnete sich ein Wert von circa 0,2 für Kontrollen, LBD und CJK und von 0,5 für AD und FTD.

Tab. 4.12: Blutfraktion

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median	1,224	1,407	1,268	1,183	1,572	0,84
Mittelwert	1,667	1,638	1,301	1,355	1,781	
Min	0,531	0,574	0,36	0,405	0,286	
Max	3,876	4,912	3,2	2,392	4,125	
SD	0,1	1,417	0,758	0,688	1,153	

ABB. 4.12: Blutfraktion



Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der Blutfraktion und dem Alter besteht. Dabei zeigten sich für alle Gruppen keine signifikanten Ergebnisse, *siehe Anhang*.

4.3 Gesamt-Tau

Nun wurde das Gesamt-Tau im Liquor der sieben Gruppen untersucht. Das Tau-Protein gilt als etablierter Marker in der laborchemischen Diagnostik der AD und CJK. In dieser Arbeit wurde geprüft, ob auch bei den anderen Demenzformen veränderte Konzentrationen nachzuweisen sind. Dabei zeigten sich bei den Patienten mit CJK mit Abstand die höchsten Werte mit einem Median von 8171 pg/ml, der 7945,2 pg/ml höher war als der Median der Kontrollen (Median = 225,8 pg/ml). Bei der Gruppe mit AD (Median = 301,8 pg/ml) wurden höhere Werte gemessen im Vergleich zu den Kontrollen, der LBD und den Patienten mit einem NPH. Die Gruppe der FTD lag im Bereich der AD-Gruppe mit einem Median von 319,4 pg/ml, *siehe Tabelle 4.13*.

Tab. 4.13: Gesamt-Tau

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	23	18	23	10	13
Median (pg/ml)	225,76	301,83	8717	290,61	319,38	165,13
Mittelwert(pg/ml)	230,94	488,02	10449	474,23	501,1	301,56
Min mg/l	84,49	54,61	555	118,68	163,91	75
Max mg/l	406	1765	29689	3511	1404	1039,93
SD	100,986	481,568	9102,926	701,131	398,283	272,781

Beim Vergleich der Gruppen zueinander mit Hilfe der ANOVA grenzten sich nur die CJK Patienten ab mit deutlich erhöhten tau-Konzentrationen ($p \leq 0,008$), *siehe Abbildung 4.13 a) und b)*. Zwischen AD, LBD und FTD konnte nicht eindeutig an Hand der tau-Konzentrationen differenziert werden.

ABB 4.13 a): Tau-Protein im Liquor aller untersuchten Patienten

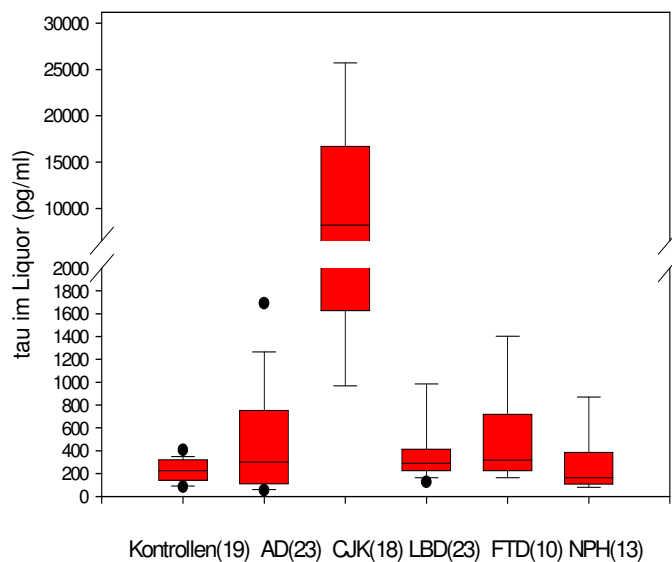
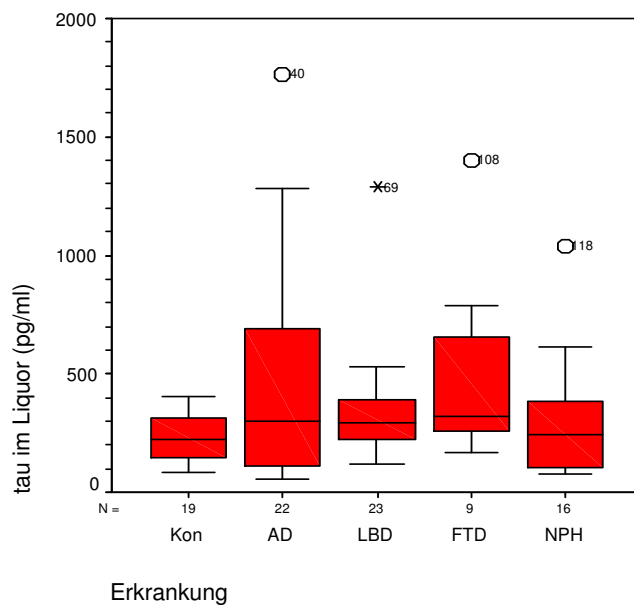


ABB 4.13 b): Tau-Protein im Liquor bei Patienten mit AD, LBD, FTD, NPH und Kontrollen

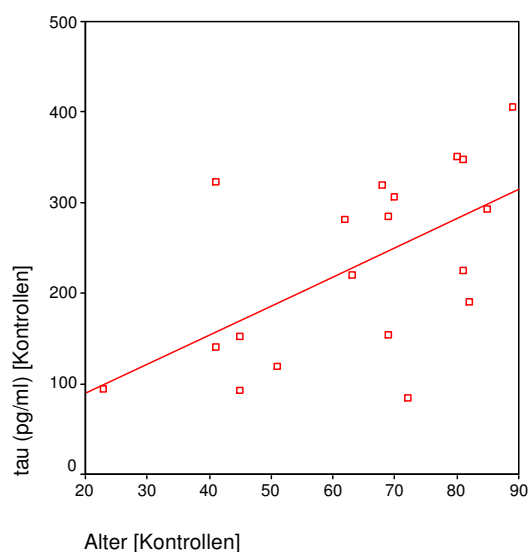


Des Weiteren wurde geprüft, ob Korrelationen zwischen Alter und der Tau-Protein-Konzentration bestehen. Dabei ergab sich eine signifikante, positive Korrelation nach Pearson zwischen dem Alter und der Gesamt-Tau-Konzentration bei den gesunden Kontrollproben mit $r=0,5$ ($p=0,03$), siehe Tabelle 4.14 und Abbildung 4.14.

Tab. 4.14: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Tau-Konzentration

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: Alter / tau	0,495	-0,066	-0,355	0,392	-0,477	-0,122
Signifikanz	0,03	0,8	0,2	0,064	0,2	0,7

ABB 4.14: Korrelation zwischen Tau-Protein und Alter bei Kontrollen



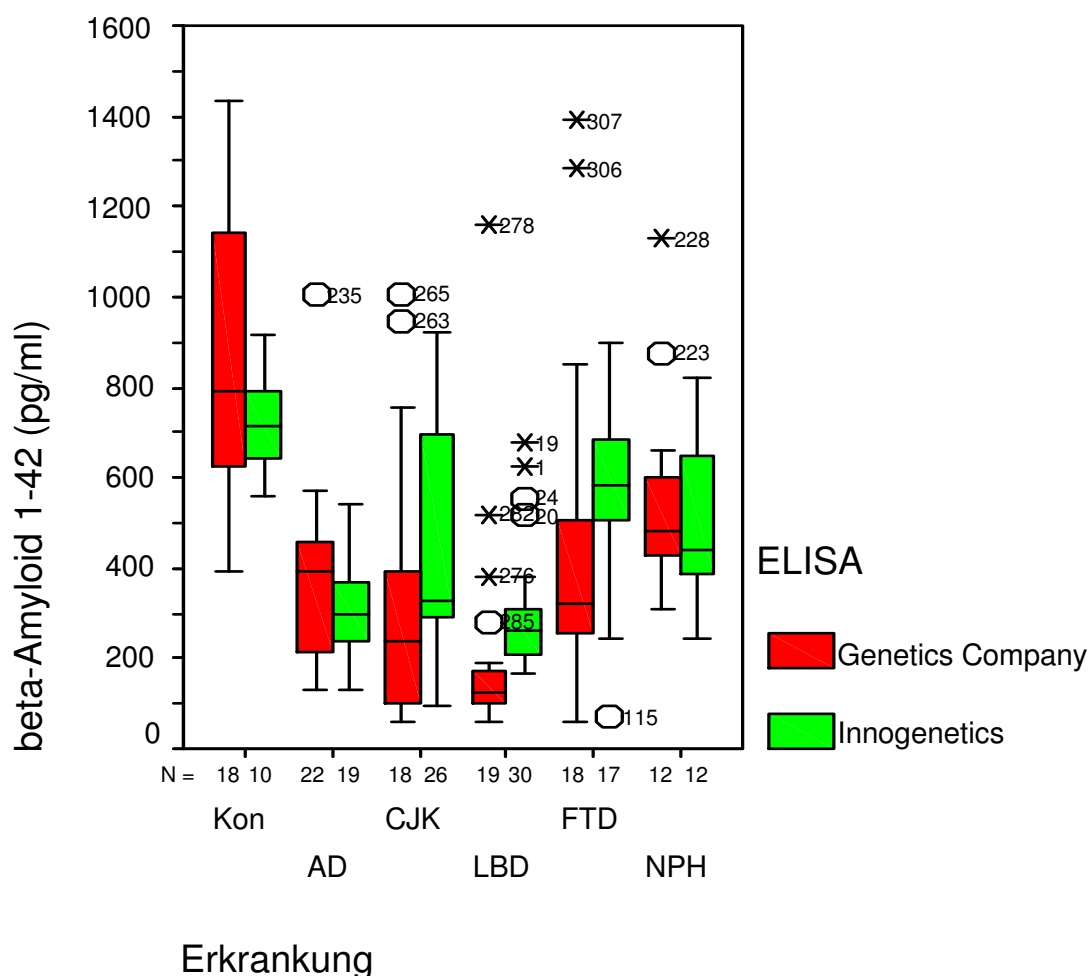
4.4. ELISA für Amyloidpeptid 1-42

4.4.1 Vergleich

Vor der Verwendung eines ELISA-Kits im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei ELISA unterschiedlicher Hersteller zum Nachweis des $A\beta_{1-42}$ verwendet, um zu prüfen, ob sich die Gruppen bei beiden Messungen gleich darstellen oder sogar die Unterschiede deutlicher werden. Dafür wurden der ELISA der Firma Genetics Company und der ELISA der Firma Innogenetics verwendet. Proben stammten aus dem gleichen Probenkollektiv oder wurden bei den Gruppen mit CJK und LBD bei dem Innogenetics ELISA ergänzt. Für die Kontrollgruppe und die Gruppen mit AD oder FTD standen weniger Proben zur Verfügung auf Grund der begrenzten Liquormengen einzelner Patientenproben.

Beide ELISA zeigten vergleichbare Ergebnisse. Es fanden sich für alle Demenzerkrankungen erniedrigte Werte, wobei die CJK, die FTD und der NPH bei dem Innogenetics-ELISA eine größere Streuung und die Konzentrationen der CJK, LBD und FTD geringgradig höhere Werte aufwiesen, *siehe Abbildung 4.15*. Für die Endergebnisse wurde der ELISA der Firma Genetics Company gewählt, da dieser ELISA besser zwischen den einzelnen Erkrankungen differenzierte. Diese Ergebnisse werden im Folgenden detailliert beschrieben.

ABB. 4.15: ELISA Vergleich mit Amyloidpeptid 1-42



4.4.2 Amyloidpeptid 1-42-Konzentration gemessen mit dem ELISA

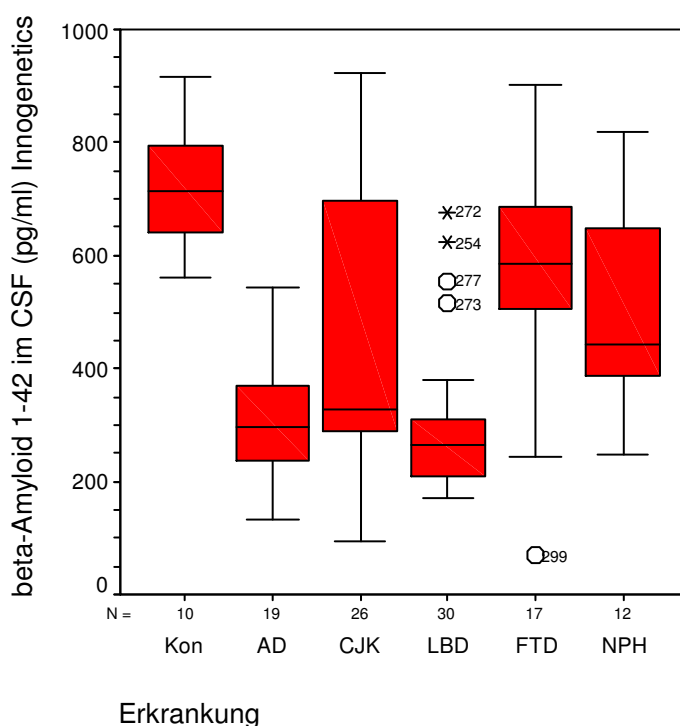
Innogenetics

Für die AD und die LBD zeigten sich die niedrigsten Mediane mit 295 pg/ml (Mittelwert = 311,6 pg/ml) bzw. 264,5 pg/ml (Mittelwert = 292,8 pg/ml) im Vergleich zu den anderen Gruppen. Im Vergleich zu den Kontrollen waren die Werte mit Ausnahme von der FTD von allen anderen Gruppen signifikant niedriger ($p < 0,03$). Beim Überprüfen der Kontrollen und der FTD mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests war auch dieser Unterschied signifikant mit $p = 0,046$, siehe Tabelle 4.15 und Abbildung 4.16.

Tab. 4.15: Amyloidpeptid 1-42–Werte gemessen mit Innogenetics

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	10	19	25	30	17	12
Median (pg/ml)	714	295	326,5	264,5	585	441
Mittelwert(pg/ml)	724,4	311,579	423,962	292,833	587,412	497,917
Min mg/l	560	131	95	169	69	246
Max mg/l	918	544	924	677	901	820
SD	104,914	119,758	238,076	131,659	209,515	186,046

ABB. 4.16: Amyloidpeptid 1-42 gemessen mit dem Innogenetics ELISA



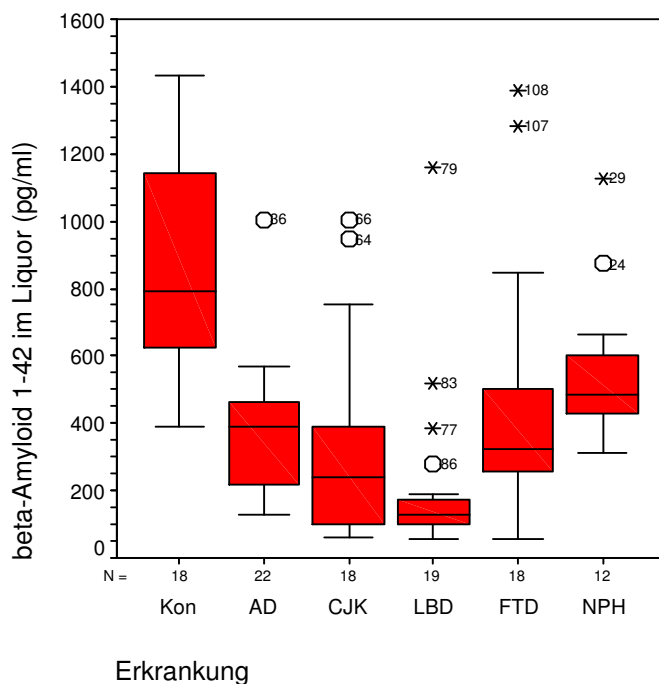
4.5 Amyloidpeptid 1-42

Für A_{β} 1-42 zeigten sich signifikant erniedrigte Werte in allen Demenzgruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Dabei lagen die Messergebnisse der einzelnen Demenzformen in unterschiedlichen Wertebereichen. So ergab sich folgende Reihenfolge: Kontrollen > NPH > AD > LBD. Bei der Gruppe mit CJK oder FTD lagen die A_{β} 1-42-Konzentrationen weiter auseinander, *siehe Tabelle 4.16 und Abbildung 4.17*.

Tab. 4.16: Amyloidpeptid 1-42 -Werte

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	18	22	18	19	18	12
Median (pg/ml)	790	391	238	126	324	483
Mittelwert(pg/ml)	887	378	339	214	476	563
Min mg/l	391	130	59	57	58	311
Max mg/l	1431	1005	1006	1159	1390	1129
SD	331,248	197,177	294,151	256,673	369,884	228,099

ABB 4.17: Amyloidpeptid 1-42-Konzentration im Liquor



Nachfolgend wurde geprüft, ob Korrelationen zwischen den einzelnen Markern bestehen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Korrelationen nach Spearman für A_{β} 1-42 und Alter oder A_{β} 1-42 und TTR in allen Gruppen. Zwischen A_{β} 1-42 und Tau stellte sich bei den Kontrollen und der CJK eine positive Korrelation mit $k = 0,5$ bzw. $0,6$ dar, siehe Tabelle 4.17 und Abbildung 4.18 / 4.19.

Tab. 4.17: Korrelation nach Spearman zwischen Amyloidpeptid 1-42- und Tau-Konzentration

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
Korrelation K:						
A_{β} 1-42 / tau	0,49	0,283	0,571	-0,179	0,417	-0,028
Signifikanz	0,04	0,2	0,03	0,5	0,3	0,9

ABB 4.18: Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-42 bei den Kontrollen

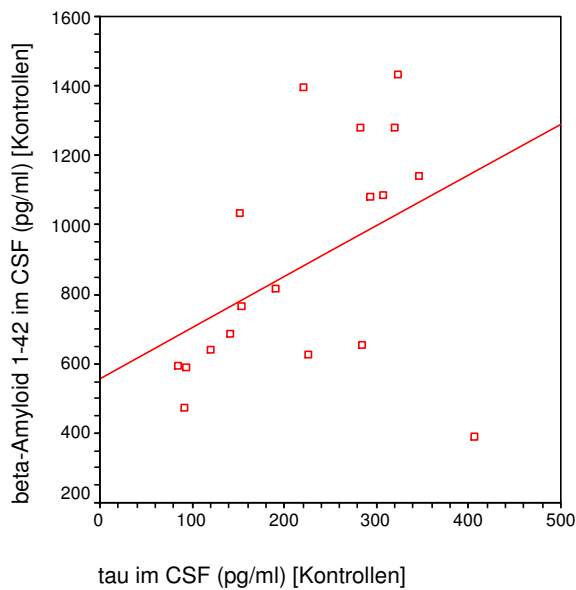
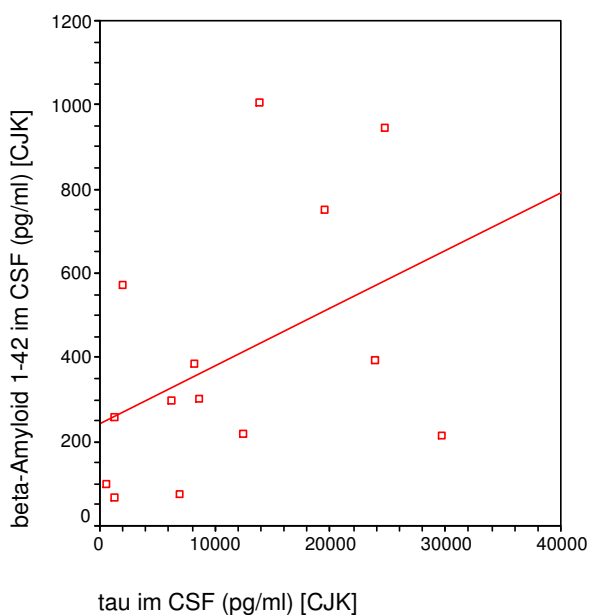


ABB 4.19: Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-42 bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit



4.6 Amyloidpeptid 1-40

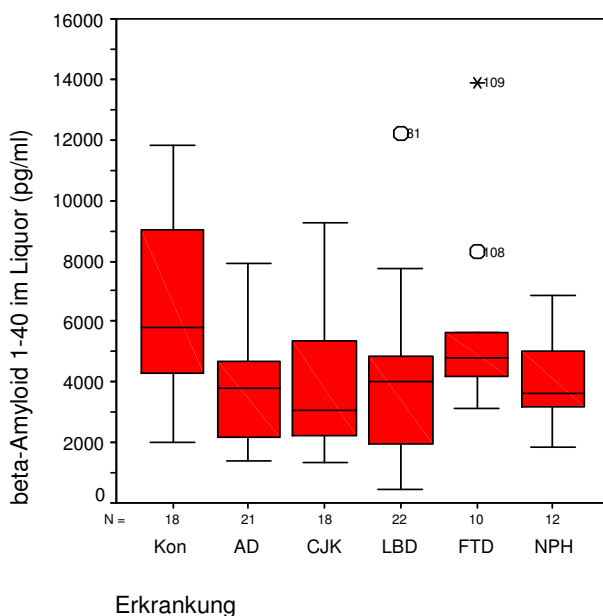
Anschließend wurden A_{β} 1-40-Konzentrationen im Liquor untersucht. Dabei zeigten alle Demenzgruppen im Vergleich zu Kontrollen erniedrigte Werte, wobei nur die Gruppe mit AD, CJK und LBD in der ANOVA-Berechnung signifikant erniedrigte Werte im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufwiesen. Die niedrigsten Werte waren bei der AD ($p = 0,017$) und der LBD ($p = 0,025$) zu finden, *siehe Tabelle 4.18 und*

Abbildung 4.20. Zog man nur zwischen der NPH-Gruppe und den Kontrollen mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests einen Vergleich, so zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,013$.

Tab. 4.18: Amyloidpeptid 1-40-Werte:

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
N	18	21	18	22	10	12
Median (pg/ml)	5787	3764	3078	3990	4772	3624
Mittelwert(pg/ml)	6553	3867	4053	3986	5771	4084
Min mg/l	2021	1373	1340	438	3105	1848
Max mg/l	11824	7942	9236	12230	13883	6856
SD	3028,466	1943,012	2413,721	2641,971	3205,117	1426,454

ABB 4.20: Amyloidpeptid 1-40-Konzentration im Liquor



Nachfolgend wurde geprüft, ob Korrelationen zwischen den einzelnen Markern bestanden. So zeigten sich keine signifikanten Korrelationen nach Pearson für $A_{\beta 1-40}$ und Alter oder $A_{\beta 1-40}$ und TTR für alle Gruppen. Zwischen $A_{\beta 1-40}$ und Tau ließ sich bei den Kontrollen mit $r = 0,8$ ($p = <0,001$) und der AD mit $r = 0,7$ ($p = 0,001$) eine positive Korrelation darstellen, siehe Tabelle 4.19 und Abbildung 4.21/4.22.

Tab. 4.19: Korrelation nach Pearson zwischen Amyloidpeptid 1-40- und Tau-Konzentration

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: $A_{\beta 1-40}$ / tau	0,77	0,672	0,343	0,282	0,3	0,35
Signifikanz	<0,001	0,001	0,2	0,2	0,4	0,3

ABB 4.21: Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-40 bei den Kontrollen

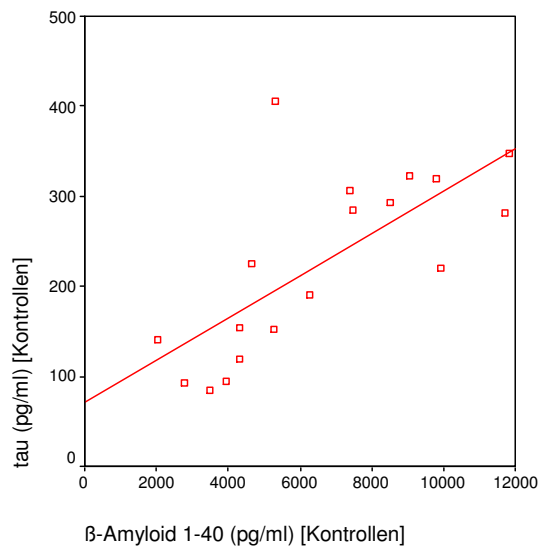
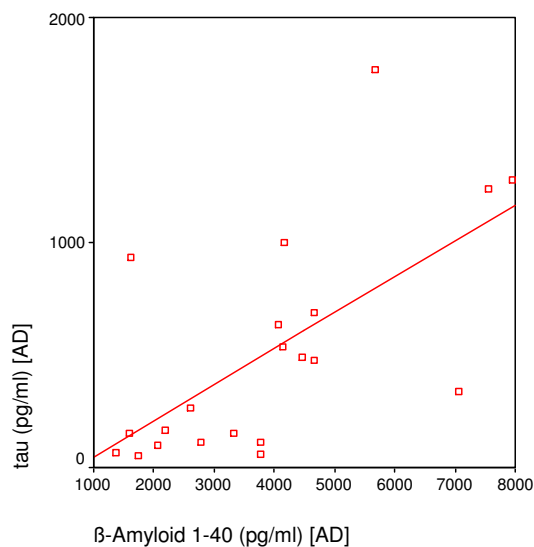


ABB 4.22: Korrelation zwischen Tau und Amyloidpeptid 1-40 bei der Alzheimer-Demenz



Zuletzt wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen $A_{\beta 1-42}$ und $A_{\beta 1-40}$ besteht. Hierbei zeigten sich positive Korrelationen für die Kontrollen, AD, CJK, LBD und NPH mit $p = 0,001$, siehe Tabelle 4.20, Abbildung 4.23-4.27 und im Anhang 7.4.

Tab. 4.20: Korrelation nach Pearson zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: $A_{\beta 1-42}/A_{\beta 1-40}$	0,787	0,563	0,622	0,718	0,588	0,608
Signifikanz	<0,001	0,008	0,006	0,001	0,074	0,036

ABB 4.23: Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei Kontrollen

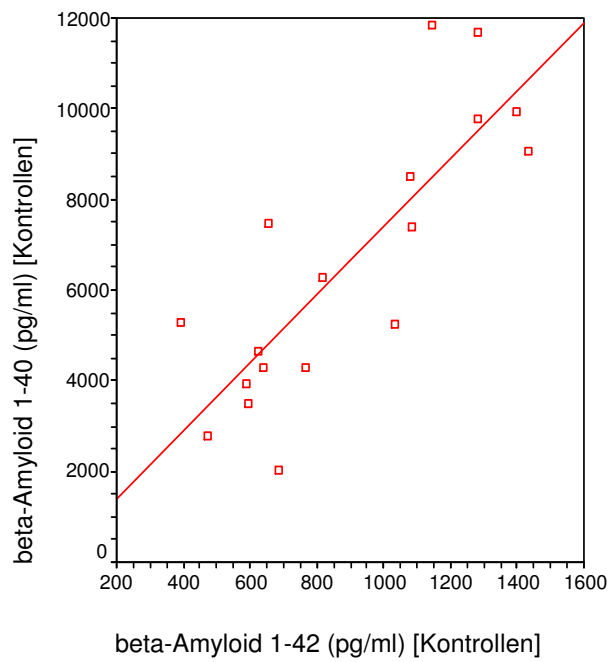


ABB 4.24: Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Alzheimer-Demenz

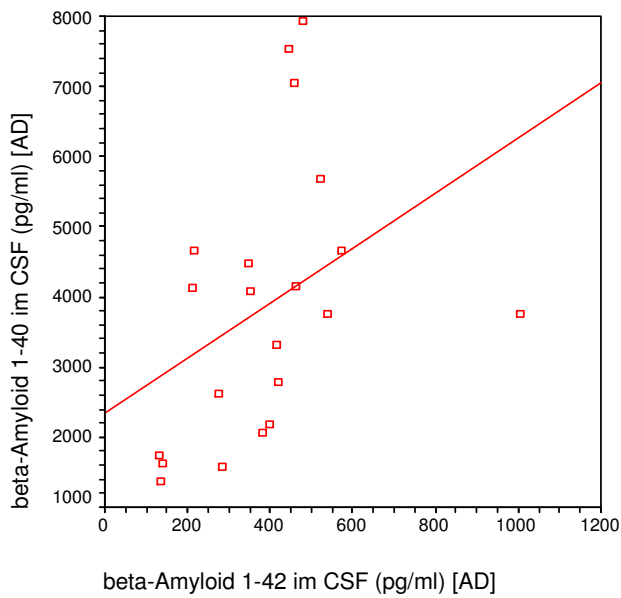


ABB 4.25: Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

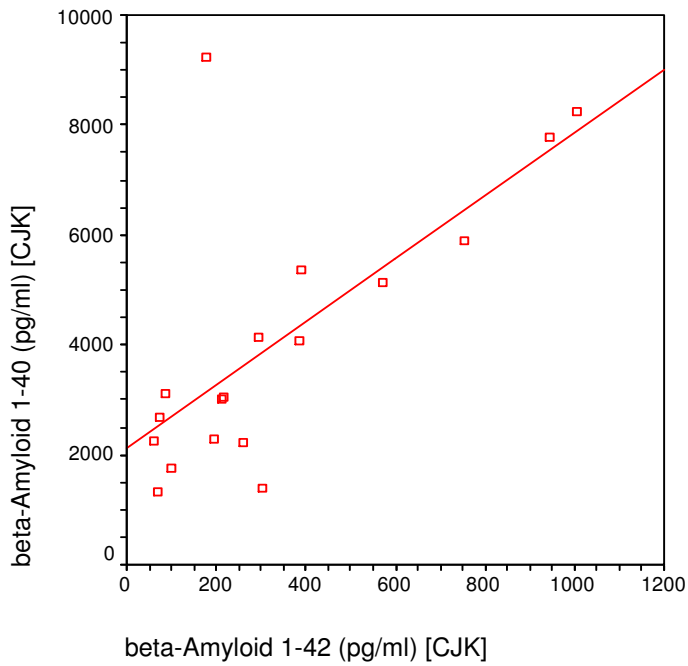


ABB 4.26: Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-42 und 1-40 bei der Lewy-Körperchen-Demenz

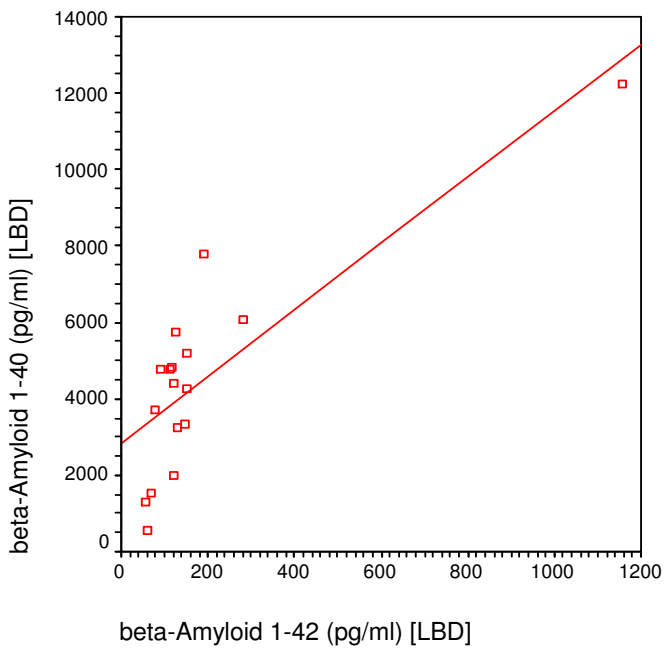
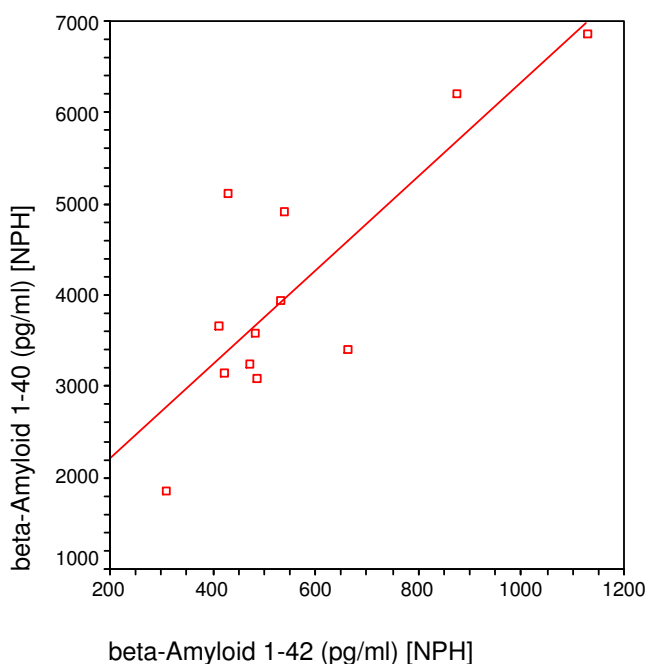


ABB 4.27: Korrelation zwischen Amyloidpeptid 1-40 und 1-42 bei dem Normaldruck-
hydrozephalus



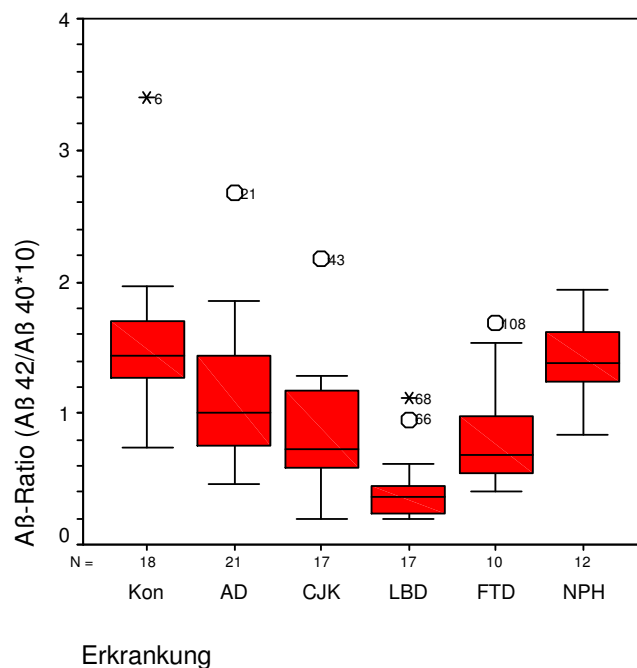
4.7 Beta-Amyloid-Quotient

Der A_{β} 1-40/1-42 -Quotient wurde im Anschluss berechnet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Patientengruppen mit AD oder NPH im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Der Median beider Gruppen lag zwischen 1 und 1,5. Dieses entspricht dem Grenzbereich. Bei den Patientengruppen mit CJK, LBD oder FTD wurden signifikant niedrigere Quotienten errechnet mit Werten < 1 ($p=0,009$), *siehe Tabelle 4.21 und siehe Abbildung 4.28.*

Tab. 4.21: Beta-Amyloid-Quotient

	Kontrollen	AD	CJK	LBD	FTD	NPH
N	18	21	17	17	10	12
Median (pg/ml)	1,44	1	0,73	0,36	0,69	1,38
Mittelwert(pg/ml)	1,5	1,13	0,86	0,42	0,85	1,4
Min mg/l	0,74	0,46	0,19	0,19	0,4	0,84
Max mg/l	3,4	2,7	2,17	1,11	1,68	1,9
SD	0,572	0,555	0,483	0,259	0,441	0,294

ABB 4.28: Beta-Amyloid-Quotient



4.8 Konzentrationen der Marker in Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung

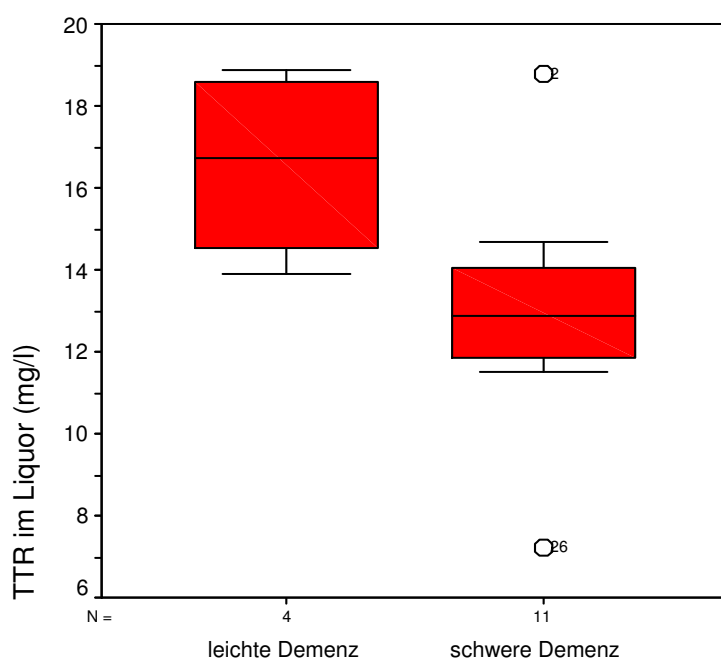
4.8.1 Transthyretin

Es wurde geprüft, ob der Schweregrad der Erkrankung bei AD, CJK, LBD, FTD oder NPH einen Einfluss auf die Höhe der TTR-Konzentration hat. Dabei ergaben sich signifikante Werte für die AD mit einer Einteilung in ein Stadium mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen und beginnender Demenz und ein Stadium mit schwerer Demenz, wobei die Konzentrationen mit dem Schweregrad der Demenz signifikant abnahmen, *siehe Tabelle 4.22 und Abbildung 4.29*. Dieser Effekt konnte bei der Gruppe mit NPH, CJK, LBD oder FTD nicht beobachtet werden, *siehe Anhang 7.5-7.9*.

Tab. 4.22: Transthyretin-Konzentration bei der Alzheimer-Demenz eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung

	Leichte Demenz	Schwere Demenz
N	4	11
Median (pg/ml)	16,75	12,9
Mittelwert(pg/ml)	16,58	13,0027
Min mg/l	13,90	7,23
Max mg/l	18,90	18,80
SD	2,41	2,778

ABB. 4.29: Transthyretin-Konzentrationen bei der Alzheimer-Demenz, eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung



Schweregrad der Erkrankung

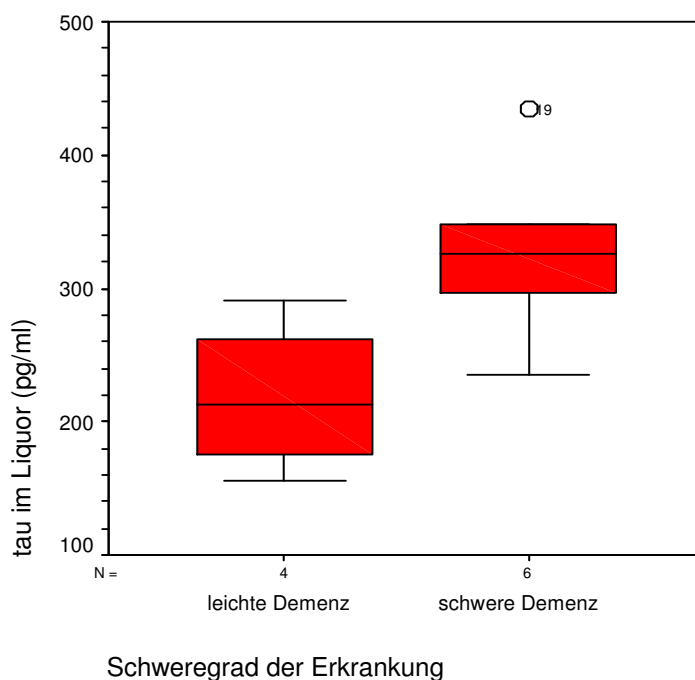
4.8.2 Tau-Protein

Für das Tau-Protein wurden bei einzelnen Erkrankungen ebenso signifikante Korrelationen mit dem Schweregrad beobachtet. Bei der LBD fanden sich im höheren Demenzstadium erhöhte Tau-Konzentrationen mit einem Median = 325,4 pg/ml im Vergleich zu einem leichten Demenzstadium mit einem Median von 213,3 pg/ml. Dieser Unterschied war signifikant mit $p = 0,019$, siehe Tabelle 4.23 und Abbildung 4.30.

Tab. 4.23: Tau-Konzentration bei der Lewy-Körperchen-Demenz, eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung

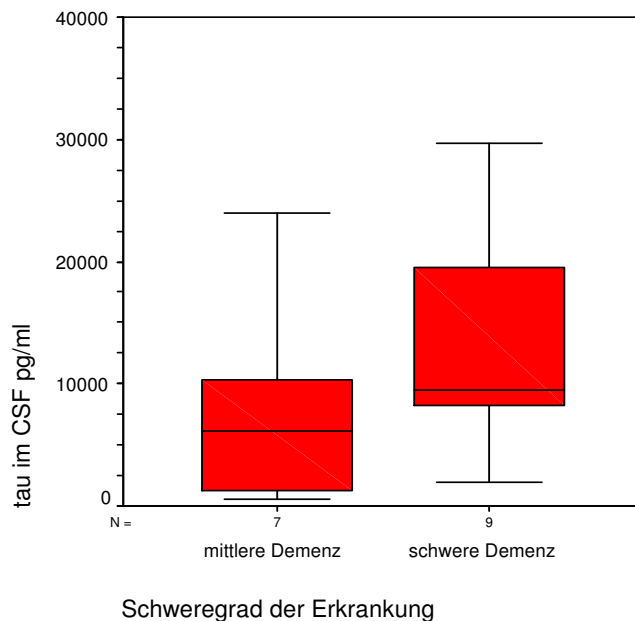
	Leichte Demenz	Schwere Demenz
N	4	6
Median (pg/ml)	213,325	325,4
Mittelwert(pg/ml)	218,315	327,38
Min mg/l	156	234,96
Max mg/l	290,61	433,99
SD	57,347	65,293

ABB. 4.30: Tau-Konzentrationen bei der Lewy-Körperchen-Demenz eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung



Bei der CJK wurde nur Liquor untersucht von Patienten im mittleren und schweren Stadium der Demenz. Dabei fand sich ein deutlich erhöhter Median bei der schweren Demenz mit 9513 pg/ml (Mittelwert = 13630,8 pg/ml) im Vergleich zum mittleren Stadium der Demenz mit einem Median von 6187pg/ml (Mittelwert = 7698,6 pg/ml), *siehe Abbildung 4.31*. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,091$).

ABB. 4.31: Tau-Konzentrationen bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung



Bei der FTD, AD und dem NPH konnte dieser Zusammenhang nicht eindeutig belegt werden, obwohl die Tendenzen ähnlich sind. Die AD zeigte geringgradig niedrigere Werte für das Stadium der leichten Demenz mit einem Median von 301,8 pg/ml (Mittelwert = 312,5) und erhöhte Werte für das schwere Demenzstadium mit einem Median von 478,1 pg/ml (Mittelwert = 526,3 pg/ml), *siehe Abbildung 4.32*. Auch der NPH zeigte im schweren Demenzstadium einen deutlich erhöhten Median mit 408,2 pg/ml (Mittelwert = 536,5) gegenüber dem Median des leichten Demenzstadiums mit 242,6 pg/ml (Mittelwert = 239,7), *siehe Abbildung 4.33*. Bei der FTD ist der Trend umgekehrt mit erhöhten Werten für das Stadium der leichten Demenz mit einem Median von 651,9 pg/ml (Mittelwert = 652,4) und tieferen Werten für das schwere Demenzstadium mit einem Median von 322 pg/ml (Mittelwert = 322), *siehe Anhang 7.5-7.9*.

ABB. 4.32: Tau-Konzentrationen bei der Alzheimer-Demenz eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung

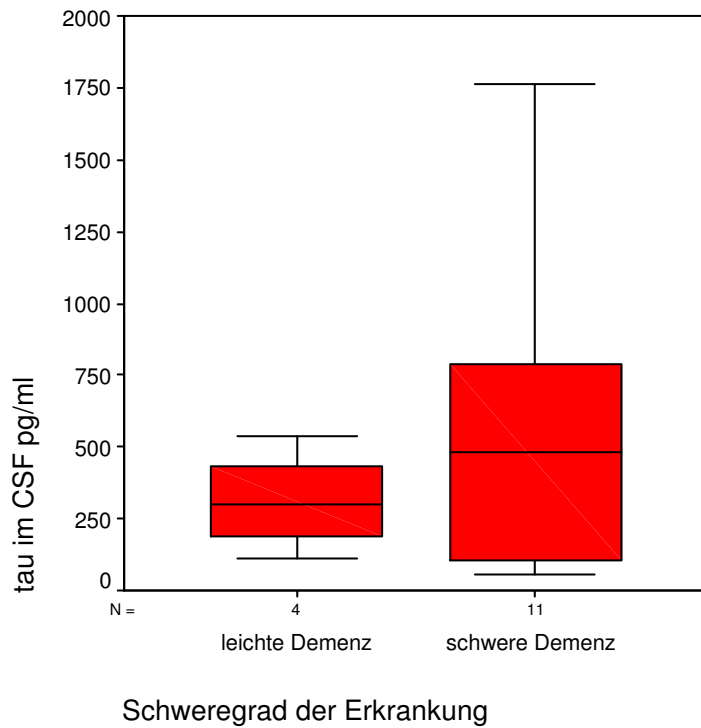
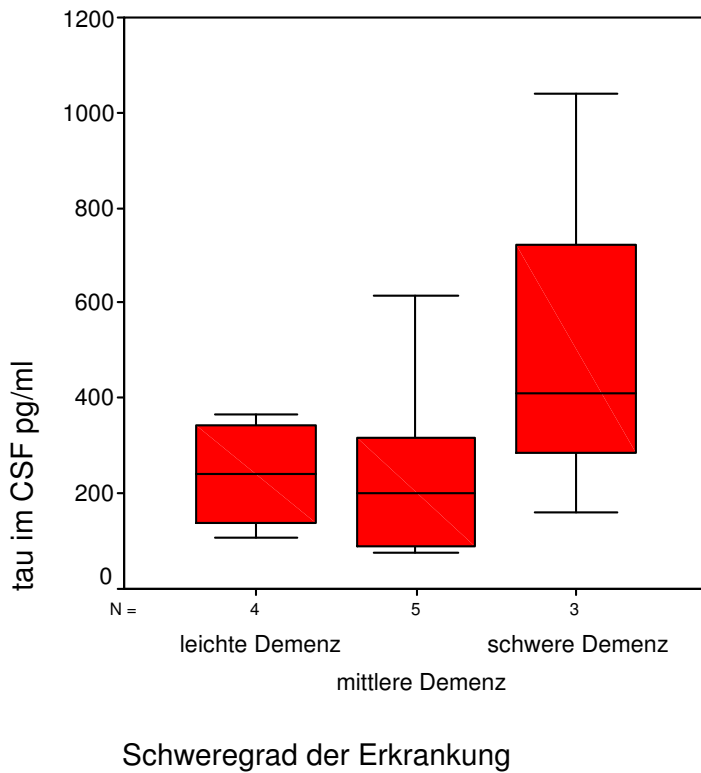


ABB. 4.33: Tau-Konzentrationen bei dem Normaldruckhydrozephalus eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung



4.8.3 Amyloidpeptid 1-42

Bei der AD, LBD, CJK und FTD zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Erkrankung während der Probenentnahme und den gemessenen A_{β} 1-42-Konzentrationen. Bei der AD lag der Median im schweren Demenzstadium mit 285,5 pg/ml (Mittelwert = 282,3 pg/ml) deutlich unterhalb des Medians im leichten Demenzstadium mit 347,6 pg/ml (Mittelwert = 340,6 pg/ml). Da die Streuung in beiden Gruppen jedoch sehr groß war, ergaben sich keine signifikanten Werte. Ähnlich sah es bei der LBD aus. Hier lag der Median im schweren Demenzstadium bei 113,8 pg/ml (Mittelwert = 311,7 pg/ml), folglich unterhalb des Medians im leichten Demenzstadium, der bei 192,2 pg/ml (Mittelwert = 197,7 pg/ml) zu finden war. Bei der FTD hingegen zeigte sich ein umgekehrtes Bild, so dass hier der Median im fortgeschrittenen Stadium mit 773,2 pg/ml (Mittelwert = 618,6 pg/ml) deutlich über dem Median bei Krankheitsbeginn mit 304 pg/ml (Mittelwert = 488,5 pg/ml) lag. Auch bei der CJK lag der Median bei schwerer Demenz mit 301,4 pg/ml (Mittelwert = 404,5 pg/ml) geringgradig oberhalb des Medians beim mittleren Demenzstadium mit 259 pg/ml (Mittelwert = 313,8 pg/ml), *siehe Anhang 7.5-7.9.*

4.8.4 Amyloidpeptid 1-40

Bei der AD, LBD, CJK und FTD zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Erkrankung während der Probenentnahme und den gemessenen A_{β} 1-40-Konzentrationen. Bei der AD lag der Median bei schwerer Demenz mit 3072,5 pg/ml (Mittelwert = 3142,1 pg/ml) geringgradig unterhalb des Medians bei leichter Demenz mit 3465 pg/ml (Mittelwert = 4148,7 pg/ml). Da die Streuung in beiden Gruppen jedoch sehr groß war, ergaben sich für diesen Unterschied keine signifikanten Werte. Ähnlich sah es bei der LBD aus. Hier lag der Median im fortgeschrittenen Stadium mit 4759,2 pg/ml (Mittelwert = 5441,4 pg/ml) geringgradig unterhalb des Medians im leichten Demenzstadium mit 5220,3 pg/ml (Mittelwert = 5193 pg/ml). Somit konnte kein deutlicher Unterschied gefunden werden. Bei der FTD hingegen zeigte sich ein umgekehrtes Bild, so dass hier der Median bei der schweren Demenz mit 5535,6 pg/ml (Mittelwert = 7880,8 pg/ml) deutlich über dem Median bei der leichten Demenz mit 4460,1 pg/ml (Mittelwert = 5130,5 pg/ml) lag. Bei der CJK fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Median des mittleren Demenzstadiums lag hier bei 2685,1 pg/ml

(Mittelwert = 3680,4 pg/ml) und der Median des schweren Demenzstadiums war mit 3042,6 pg/ml etwas erhöht (Mittelwert = 3872,2 pg/ml), *siehe Anhang 7.5-7.9.*

4.9 Albumin

Zur der Berechnung der Plexus- und Blutfraktion wurde die Bestimmung des Albumins benötigt. Zur Ergänzung wurden diese Daten im Folgenden ebenfalls ausgewertet.

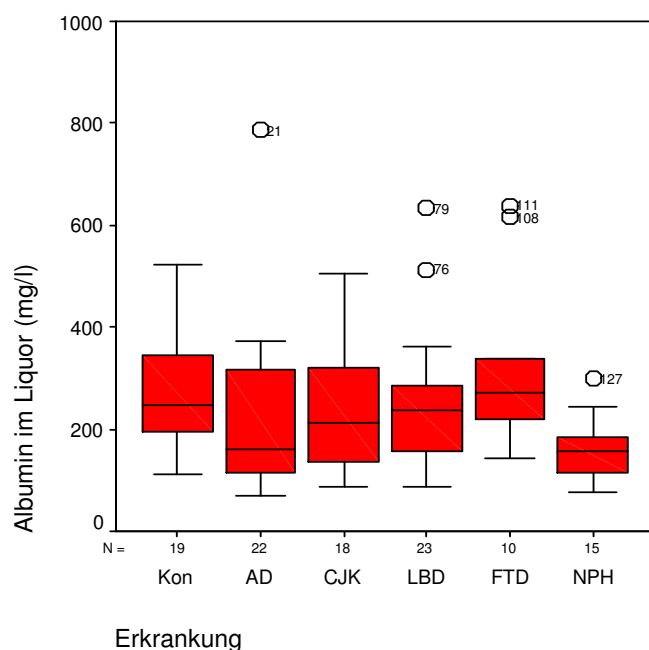
4.9.1 Albumin im Liquor

Bei der Bestimmung des Albumins im Liquor zeigten alle Demenzgruppen mit Ausnahme der Gruppe mit FTD niedrigere Albuminkonzentrationen und erniedrigte Median-Werte im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Signifikant erniedrigte Werte ließen sich für die Gruppe mit NPH ($p = 0,03$) berechnen im Vergleich zur FTD-Gruppe. Wurden ausschließlich Kontrollen mit NPH verglichen, so waren auch hier die Werte für die NPH-Gruppe signifikant erniedrigt ($p = 0,001$). Der Median der Gruppen mit AD oder NPH lag im Schnitt 88 mg/l niedriger als der Median der Kontrollgruppe, *siehe Tabelle 4.24 und Abbildung 4.34.* Für die Standardabweichung errechnete sich ein Wert von 28 mit Ausnahme der FTD, bei der die Standardabweichung bei 53 lag.

Tab. 4.24: Albumin-Werte im Liquor

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	22	18	23	10	15
Median (mg/l)	248,00	160,5	212	237	270,5	158
Mittelwert(mg/l)	281,74	217,39	238,78	244,16	325,4	159,15
Min mg/l	113,00	71,3	86	86,6	144	76,3
Max mg/l	522,00	786	504	633	638	298,0
SD	114,1	157,666	119,365	128,005	167,62	59,809

ABB. 4.34: Albumin



Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der Albumin-Konzentration und dem Alter besteht. Dieses bestätigte sich jedoch nicht. Die Rechnungen nach Spearman zeigten keine signifikanten Werte, *siehe Tabelle 4.25*.

Tab. 4.25: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Albumin-Konzentration

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
Korrelation K: Alter / Albumin	-0,071	0,016	-0,098	0,278	0,292	-0,222
Signifikanz	0,8	0,9	0,7	0,2	0,4	0,488

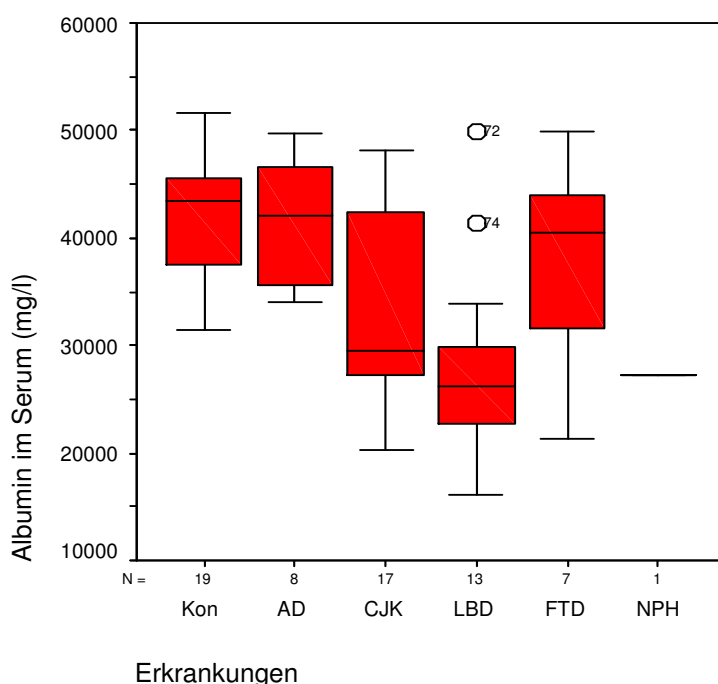
4.9.2 Albumin im Serum

Bei den Messungen des Albumins im Serum fanden sich erniedrigte Werte für die LBD (Median = 26200 mg/l) und ein deutlich erniedrigter Median für die Gruppe mit CJK (Median = 29500 mg/l). Die Mediane der Kontrollen (Median = 43400 mg/l), AD (Median = 42050 mg/l) und FTD (Median = 40500 mg/l) lagen im gleichen Wertebereich. Insgesamt ließ sich nur für die LBD ein signifikantes Ergebnis erreichen im Vergleich mit AD ($p = 0,003$) und Kontrollen ($p < 0,001$). Bei der Gruppe mit NPH konnte auf Grund der fehlenden Probenmenge nur eine Probe gemessen werden, *siehe Tabelle 4.26 und Abbildung 4.35*.

Tab. 4.26: Albumin-Werte im Serum

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median (mg/l)	43400	42050	29500	26200	40500	27300
Mittelwert(mg/l)	41594,74	41525	33982,35	27930,77	37585,71	
Min mg/l	31400	34000	20200	16100	21300	
Max mg/l	51700	49700	48200	49900	49900	
SD	5877,781	6071,185	8667,052	9415,181	10019,72	

ABB. 4.35: Albumin gemessen im Serum



Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen Albumin (gemessen im Serum) und dem Alter besteht. Dieses bestätigte sich jedoch in allen Gruppen nicht. Die Rechnungen nach Spearman zeigten keine signifikanten Werte, *siehe Tabelle 4.27*.

Tab. 4.27: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der Albumin-Konzentration gemessen im Serum

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD
Korrelation K:					
Alter / TTR	-0,448	0,096	-0,032	0,373	0,468
Signifikanz	0,054	0,8	0,9	0,2	0,289

4.9.3 Albumin-Quotient

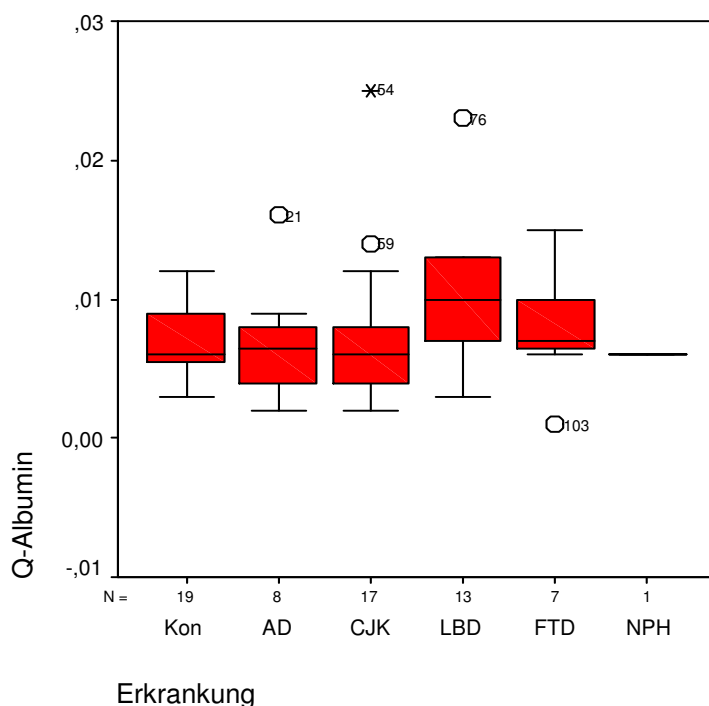
Der Albumin-Quotient (Q-Albumin), welcher sich bei Teilung der Albumin-Liquor-Konzentration durch die Albumin-Serum-Konzentration errechnen lässt, ist ein

quantitatives Maß für die Blut-Liquor-Schranke. Bei diesen Werten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollen und den einzelnen neurodegenerativen Erkrankungen, *siehe Tabelle 4.28 und Abbildung 4.36*. Der Medianwert der Gruppe mit der LBD lag im Vergleich zu allen Gruppen deutlich höher, jedoch ohne Signifikanz. Für die Standardabweichungen ließen sich jeweils Werte von circa 0,0015 errechnen.

Tab. 4.28: Albumin-Quotient

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD	NPH
N	19	8	17	13	7	1
Median	0,006	0,0065	0,006	0,01	0,007	0,006
Mittelwert	0,0069	0,0069	0,0075	0,0098	0,008	
Min	0,003	0,002	0,002	0,003	0,001	
Max	0,012	0,016	0,025	0,023	0,015	
SD	0,0027	0,0043	0,0056	0,0052	0,0045	

ABB. 4.36: Albumin-Quotient



Nachfolgend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen den Q-Albumin-Werten und dem Alter besteht. Dieses bestätigte sich jedoch nicht. Die Rechnungen nach Pearson zeigten keine signifikanten Ergebnisse, *siehe Tabelle 4.29*.

Tab. 4.29: Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und Albumin-Quotient

	Kontrollen	AD	CJD	LBD	FTD
Korrelation K: Alter / TTR	0,098	-0,115	-0,017	0,205	-0,555
Signifikanz	0,7	0,8	0,9	0,5	0,2

4.10 Bestimmung des Cut-off-Wertes

Zur Verdeutlichung der möglichen Grenzen zwischen den Erkrankungsgruppen und Kontrollgruppen wurde der Cut-Off-Punkt bestimmt. Der Wert wurde mit Hilfe des Youden-Index errechnet (Youden-Index = [Sensitivität + Spezifität]-1). Dieser Grenzpunkt spiegelt die beste Sensitivität und Spezifität für den entsprechenden Test wider. Den besten Cut-off-Punkt findet man bei einem Youden-Index von +1.

Für TTR ließ sich ein Grenzwert von 17,6 mg/l (Sensitivität=78%, Spezifität=84%; Youden-Index=0.68) zur Trennung von AD und NPH gegenüber anderen Demenzerkrankungen oder Patienten ohne neurologische Erkrankung errechnen.

Zur Differenzierung mit Hilfe des Tau-Proteins zwischen CJK und den anderen neurodegenerativen Erkrankungen wurde ein Cut-off-Wert von 1200 pg/ml berechnet mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 89% (Youden-Index = 0,78). Im Vergleich zwischen den Kontrollen und der AD zeigten die Kontrollen Werte unter 380 pg/ml mit einer Sensitivität von 45% und einer Spezifität von 95% (Youden-Index = 0,4).

Für das $A_{\beta} 1-42$ ließ sich ein Cut-Off-Wert von 590 pg/ml mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 83% (Youden-Index = 0,74) zur Abgrenzung von Gesunden gegenüber demenziell Erkrankten errechnen. Die Gruppe mit NPH lag in einem Wertebereich zwischen 590 pg/ml mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 83% (Youden-Index = 0,58) im Vergleich zu den Kontrollen und 420 pg/ml mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 83% (Youden-Index = 0,47) im Vergleich mit den anderen Demenzgruppen. Die AD wiederum zeigte Werte zwischen 420 pg/ml mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 83% (Youden-Index = 0,47) im Vergleich mit dem NPH und 210 pg/ml mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 88% (Youden-Index = 0,7), wenn man diese mit der LBD vergleicht. Bei der LBD wurden hauptsächlich Konzentrationen unter dem Cut-off-Wert von 210 pg/ml gemessen. Im Vergleich zu der AD errechnete sich eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 82% (Youden-

Index = 0,61) und im Vergleich zu allen Demenzgruppen eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 92% (Youden-Index = 0,7), *siehe Tabelle 4.30*.

Tab. 4.30: Cut-off -Werte bezüglich Amyloidpeptid 1-42

	Wertebereich/ Grenzwerte	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index	Vergleich zu
Kontrollen	> 590 pg/ml	91%	83%	0,74	anderen*
NPH	590 pg/ml	75%	83%	0,58	Kontrollen
	- 420 pg/ml	64%	83%	0,47	anderen*
AD	420 pg/ml	64%	83%	0,47	NPH
	- 210 pg/ml	82%	88%	0,7	LBD
LBD	< 210 pg/ml	79%	82%	0,61	AD
		79%	92%	0,7	anderen*

* *alle anderen gemessenen Gruppen*

Für die A_β 1-40-Werte wurde ein Cut-Off-Punkt von 4200 pg/ml bestimmt mit einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 78% (Youden-Index = 0,39) beim Vergleich mit Kontrollen. Konzentrationen unter 4200 pg/ml waren signifikant mit einer Demenz assoziiert. Der Cut-off-Punkt für den beta-Amyloid-Quotienten lag bei 1,3 mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 72% (Youden-Index = 0,59) für alle Demenzgruppen im Vergleich zu Gesunden. Betrachtete man nur CJK, LBD und FTD im Vergleich zu Kontrollen, lässt sich ein Cut-off-Punkt für den beta-Amyloid-Quotienten von 1 berechnen mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 83% (Youden-Index = 0,63).

Bei der AD ließ sich ein signifikanter Konzentrationsgradient zwischen dem leichten und schweren Demenzstadium berechnen. Bei einem Cut-off-Wert von 15,00 mg/l konnten beide Stadien mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 75% (Youden-Index = 0,66) voneinander getrennt werden.

Die Cut-off-Werte der vier Biomarker sind abschließend noch einmal in einer Übersichtstabelle zusammengefasst, *siehe Tabelle 4.31*.

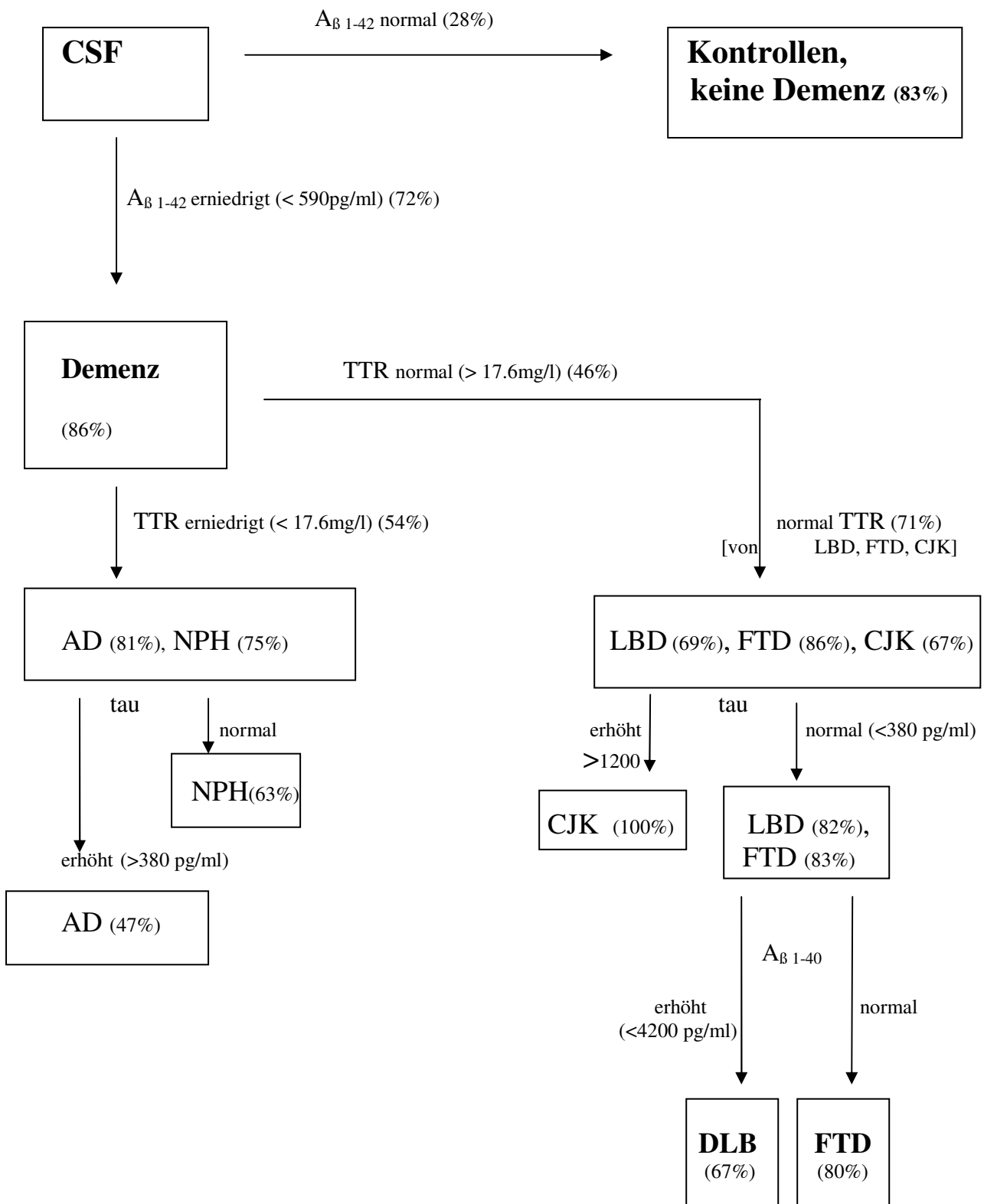
Tab. 4.31 Übersicht Cut-off-Werte

Biomarker	Cut-Off-Wert	Erkrankung
TTR	17,6 mg/l	AD und NPH vs andere neurodegenerative Erkrankungen und Kontrollen
Tau	1200 pg/ml	CJK vs andere neurodegenerative Erkrankungen
	380 pg/ml	AD vs Kontrollen
Aβ 1-42	>590 pg/ml	Kontrollen vs neurodegenerative Erkrankungen
	420 pg/ml	NPH vs AD
	210 pg/ml	AD vs LBD
	210 pg/ml	LBD vs neurodegenerative Erkrankungen und Kontrollen
Aβ 1-40	4200 pg/ml	Neurodegenerative Erkrankungen vs Kontrollen

4.11 Algorithmus

Wenn man die Ergebnisse der vier Biomarker zusammenfasst, kann ein Algorithmus als mögliche Richtlinie für die Diagnostik nur anhand der Biomarker im Liquor erstellt werden, *siehe Abbildung 4.37*. Erniedrigtes A β 1-42 (< 590 pg/ml) trennt gesunde von dementen Personen. 68 % der Demenzpatienten hatten erniedrigte Werte. TTR ist ein weiterer wichtiger Marker. Die AD (81%) und der NPH (75%) zeigten erniedrigte TTR-Konzentrationen (<17.6 mg/l) im Gegensatz zu der CJK, LBD und FTD. Dabei korrelieren die TTR-Konzentrationen bei der AD zusätzlich noch mit dem Demenzstadium. Tau hingegen hilft bei der Trennung der CJK von den anderen Demenzformen, wobei die CJK Werte über 1200 pg/ml aufweisen, vor allem auch im Kontrast zu der LBD und FTD. Um den NPH von der AD zu trennen, helfen das Tau-Protein und das A β 1-42 weiter. NPH-Patienten weisen niedrigere Tau- und höhere A β 1-42-Konzentrationen auf im Vergleich zu den AD-Patienten. Ferner ermöglicht das A β 1-40 noch die Unterscheidung zwischen der FTD und der LBD, da die LBD deutlich erniedrigte A β 1-40-Konzentrationen zeigt im Gegensatz zu der FTD.

ABB. 4.37 Algorithmus



5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Konzentrationen von Transthyretin (TTR), Albumin, Tau-Protein, Amyloidpeptid im Liquor von Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die sich aus einem Patientenkollektiv zusammensetzte, welches nicht von einer neurologischen Erkrankung betroffen war. Zu der Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen zählten Alzheimer-Demenz (AD), Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD), frontotemporale Demenz (FTD) und Normaldruckhydrozephalus (NPH). Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigten zusammengefasst bei der Gruppe mit AD und NPH signifikant erniedrigte TTR-Konzentrationen im Vergleich zu der Kontrollgruppe und den Gruppen mit CJK, LBD und FTD. Zusätzlich ergab sich eine Abhängigkeit zwischen der TTR-Konzentration und dem Schweregrad bei der AD. So waren die Werte im schweren Stadium der Demenz signifikant niedriger als im leichten Stadium. Die Messungen des Tau-Proteins lieferten deutlich erhöhte Konzentrationen bei der CJK im Vergleich zu den Kontrollen und den anderen Demenzformen. Für die AD, LBD und FTD wurden Tau-Konzentrationen im gleichen Wertebereich gemessen, welche im Vergleich zu den Kontrollen und dem NPH zwar erhöht waren, jedoch nicht zwischen den einzelnen Entitäten differenzierten. Bei der LBD zeigten sich darüber hinaus höhere Tau-Protein-Konzentrationen im schweren Demenzstadium verglichen zum leichten Demenzstadium. Nachfolgend wurde noch das Amyloidpeptid 1-42 ($A_{\beta 1-42}$) und das Amyloidpeptid 1-40 ($A_{\beta 1-40}$) gemessen. Die $A_{\beta 1-42}$ -Werte waren bei den Gruppen mit einer Demenzerkrankung erniedrigt im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Entsprechendes wurde auch bei den Messungen der $A_{\beta 1-40}$ -Konzentrationen gefunden. Aus den beiden Fraktionen ließ sich der β -Amyloid-Quotient errechnen. Basierend auf klinischen Studien soll bei einem Ratio < 1 ein verstärktes Risiko für eine Alzheimer-Demenz vorliegen (Jensen et al. 1995). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten für die CJK, LBD und FTD mit Ausnahme der AD und des NPH signifikant erniedrigte Werte (im Median < 1 , siehe Tabelle 4.21, Seite 42) im Vergleich zu den Kontrollen.

Ferner wurde der Einfluss des Alters der einzelnen Patienten auf die Konzentrationen der Biomarker untersucht. Eine positive Korrelation wurde für das Lebensalter und Tau-Protein bei den Kontrollpatienten gefunden und eine negative Korrelation für die gleichen Parameter bei den Patienten mit der FTD. Des Weiteren

ließ sich eine positive Korrelation zwischen Tau und $A_{\beta 1-42}$ bei der FTD errechnen. Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation zwischen $A_{\beta 1-40}$ und Tau sowohl bei den Kontrollen ($r=0.713$, $p=0.001$) als auch bei der AD ($r=0.639$, $r=0.002$). Zusammenhänge zwischen TTR bzw. Albumin (jeweils im Liquor gemessen) und dem Lebensalter ließen sich nicht darstellen.

5.1 Transthyretin im Liquor cerebrospinalis

Die meisten Studien stimmen dahingehend überein, dass TTR-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit AD niedriger sind als bei Kontrollpersonen (Serot et al. 1997, Merched et al. 1998, Riisøen 1988, Puchades et al. 2003, Gloeckner et al. 2008, Hansson SF et al. 2009). Eine Studie von Castaño ergab zwar auch erniedrigte TTR-Konzentrationen bei der AD (Castaño et al. 2006), allerdings hat diese Studie das methodische Problem, dass sie postmortem-Liquor für die Messungen verwertet. So werden die Liquorergebnisse durch viele Faktoren beeinflusst wie zum Beispiel durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und damit verbundene Veränderungen der Proteinzusammensetzung des postmortal entnommenen Liquors. Erniedrigte TTR-Konzentrationen sind in der Literatur ergänzend noch bei Patienten mit endogener Depression beschrieben worden (Sullivan et al. 1999). Im Gegensatz zu den bisherigen Arbeiten wurden in der vorliegenden Dissertation erstmals die TTR-Konzentrationen auf ihre Wertigkeit bei der Differentialdiagnose zwischen verschiedenen neurodegenerativen Demenzen untersucht. Dabei wurde der Befund erhoben, dass nur bei der AD und dem NPH erniedrigte Konzentrationen festgestellt werden konnten, die Konzentrationen bei der CJK, LBD oder FTD hingegen in normwertigen Bereichen lagen. Dies ermöglicht die differentialdiagnostische Abgrenzung der AD von der FTD, CJK und LBD. Besonders bemerkenswert ist dabei zusätzlich, dass sich bei der AD ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Höhe der Liquorkonzentrationen zeigte. Ergebnisse dieser Art sind bisher noch nicht beschrieben worden. Dieses müsste nun in einer prospektiven Untersuchung genauer beleuchtet werden, um zu zeigen, dass sich TTR als prognostischer Liquorbiomarker eignet.

Die pathogenetische Bedeutung des TTR bei der AD ist schon in einigen Aspekten untersucht, wenn auch nicht abschließend belegt. Offen bleibt die Frage, ob in der Pathogenese der AD das gesamte Protein oder einzelne Unterformen betroffen sind.

Die niedrigeren Konzentrationen des TTR im Liquor sollen vor allem die thiol-konjugierte Form des TTR betreffen (Biroccio et al. 2006). Liquoranalysen zeigten, dass die oxidierten Formen von TTR-Cystein- und die TTR-Cystein-Glycin-Verbindung bei der AD signifikant erniedrigt sind ($p=0,0001$). Der zusätzlich mögliche Quotient, gebildet aus der konjugierten und freien Form des TTR, könnte mit einer Sensitivität von 92,3% und Spezifität von 74,1% bei einem Grenzwert von 0,4 die AD von anderen neurologischen Erkrankungen trennen (Biroccio et al. 2006). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von TTR und dem protektiven Effekt beim Entstehungsmechanismus der AD. TTR ist wichtig, um intrazerebrale Proteine wie amyloid-Fibrillen in einer löslichen Form zu halten (Schwarzman und Goldgaber 1996). Es soll die A β -Aggregation und die Formierung von senilen Plaques verhindern (Schwarzman und Goldgaber 1996, Merched et al. 1998, Stein and Johnson 2002, Choi et al. 2007). Unter physiologischen Bedingungen bildet TTR einen löslichen Komplex mit β -Amyloid. Bei einem molaren Verhältnis von 1:300 wurde eine Inhibition von amyloid-Aggregation durch TTR gefunden (Schwarzman et al. 1994, Schwarzman und Goldgaber 1996, Sousa et al. 2007). Dies lässt vermuten, dass TTR im CSF das bedeutendste β -Amyloid-Bindungsprotein ist und vor der beta-Amyloid-Umwandlung schützt (Schwarzman et al. 1994, Schwarzman und Goldgaber 1996, Sousa et al. 2007). Buxbaum et al. konnten 2008 *in vitro* eine Bedeutung auf der direkten Protein-Protein-Interaktion zwischen TTR und A β -Aggregaten mit Hilfe der Oberflächenplasmon-Resonanz (engl. Surface Plasmon resonance; SPR) feststellen. TTR scheint protektiv zu wirken auf Grund der Möglichkeit, toxische A β -Aggregate sowohl intrazellulär als auch extrazellulär zu binden (Buxbaum et al. 2008).

Bei der Bewertung der Ergebnisse der TTR-Konzentration spielt die Betrachtung der Plexusfraktion ebenfalls eine Rolle. Das TTR des Liquors kann in eine aus dem Blut stammende und eine vom Plexus choroideus synthetisierte Fraktion unterschieden werden, entsprechend als Blutfraktion (8-10%) und Plexusfraktion (>90%) bezeichnet. (Dickson et al. 1986). So wurden in dieser Arbeit zusätzlich auch TTR im Serum sowie Albumin im Serum und im Liquor bestimmt. Diese Werte werden benötigt, um die Plexusfraktion des TTR zu errechnen. Dabei ergeben sich die Blutfraktion aus der Multiplikation von Albumin-Quotienten und TTR des Serums [Blutfraktion = Albumin-Quotient*TTR(Serum)] und die Plexusfraktion aus der Subtraktion der Blutfraktion von TTR im Liquor [Plexusfraktion = TTR(Liquor)-Blutfraktion]. Die Bestimmung der Plexusfraktion und Blutfraktion des TTR ist vor

allem wichtig, um die Unabhängigkeit der Höhe der TTR-Konzentration unter anderem von Ernährungssituation und Funktion der Blut-Hirn-Schranke zu verdeutlichen. Sie sollte bei der AD signifikant erniedrigt sein. Dieses bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation. So konnten nur für die Gruppe mit AD signifikant erniedrigte Werte festgestellt werden. Die Blutfraktion des TTR zeigte hingegen, wie erwartet, in allen gemessenen Gruppen keine Unterschiede zueinander. Dieses verdeutlicht die Unabhängigkeit der Ergebnisse dieser Dissertation bezüglich des Markers TTR zum Beispiel von Ernährungssituation des Patienten und Funktion der Blut-Hirn-Schranke, da unterschiedliche Konzentrationen von Albumin keinen signifikanten Einfluss auf die TTR-Konzentrationen ausübten. Für die Serum-Konzentration von TTR zeigten sich signifikant erniedrigte Werte für die LBD im Vergleich zur AD und FTD. Der TTR-Quotient zeigte hingegen signifikant niedrigere Werte für die AD im Vergleich zur LBD. Zu diesem Thema sind in der Literatur wenige Daten zu finden. Einige Studien beschrieben zum Beispiel erniedrigte Serum-Konzentrationen von TTR bei der AD im Vergleich zu Kontrollgruppen, wobei dieses den hier vorliegenden Ergebnissen widerspricht (Elovaara et al. 1985, Wada 1998). Korrelationen zwischen den einzelnen Markern wurden bisher nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine positive Korrelation zwischen TTR und Albumin, jeweils im Serum gemessen, für die AD, CJK und LBD. Zusätzlich ließ sich eine positive Korrelation zwischen der Plexusfraktion und dem Lebensalter für die FTD und zwischen der Blutfraktion und dem Lebensalter bei der LBD errechnen. Diese Ergebnisse müssten durch weitere Untersuchungen verifiziert werden.

Neu sind die Ergebnisse dieser Dissertation betreffend des NPH, welche erniedrigte Werte für die TTR-Konzentrationen zeigten im Vergleich zu den Kontrollen und den anderen neurodegenerativen Erkrankungen (CJK, LBD, FTD) (Gloeckner et al. 2008), so dass dieser Marker bei der Erkrankung des NPH ebenfalls zur Differentialdiagnostik der Erkrankung herangezogen werden kann. Unterstützt wird dieses auch durch das Tau-Protein, welches bei dem NPH normwertige Konzentrationen aufwies im Vergleich unter anderem zur AD. Bei dem NPH konnte hier nur ein Wert für die Plexusfraktion berechnet werden. Dieser war sogar niedriger als der Median der AD-Gruppe. Um das Ergebnis in Bezug auf TTR bei dem NPH zu verifizieren, wäre es interessant zu wissen, ob sich weitere Ergebnisse in dem Wertebereich der AD-Gruppe bestimmen lassen. Andere Studien über den Biomarker TTR im Zusammenhang mit NPH gibt es bisher nicht. Dieses müsste in

weiteren prospektiven Untersuchungen mit größerem Patientenkollektiv ergänzend betrachtet werden. Der Pathomechanismus ist ebenfalls noch unklar. Es stellt sich die Frage, ob die TTR-Konzentration wieder zunimmt, zum Beispiel nach erfolgter Shuntanlage. Tullberg et al. beschrieben 2008 analog eine Normalisierung von Albumin und Albumin-Quotienten. Der Zusammenhang zwischen der Entstehungspathologie der AD und dem NPH bleibt offen. Studien zeigten hierzu, dass bei dem NPH ein verminderter Abbau von A β beobachtet wurde und somit ein Zusammenhang mit der Pathologie der AD gezogen werden könnte. Die Daten wurden durch Biopsien bei NPH-Patienten während der Shuntanlage gewonnen. 30-50% wiesen im Verlauf Plaques und Tangles auf, welche mit denen der AD vergleichbar sind. 75% der Patienten mit NPH und schwerer Demenz entwickelten im Krankheitsverlauf eine AD (Silverberg 2004).

Ergänzend wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig auch ein Grenzwert berechnet, der die Trennung der AD und des NPH von den anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie den Gesunden erleichtern soll. Dabei liegt der Cut-off-Wert bei 17,6 mg/l mit einer Sensitivität von 78% sowie Spezifität von 84% (Youden-Index=0.68). Dieses unterstreicht die Wertigkeit der Ergebnisse dieser Dissertation. Vergleichende Literatur gibt es hierzu nicht.

Zu diskutieren sind die Ergebnisse der Korrelationen im Zusammenhang mit TTR. Hier zeigten sich in dieser Arbeit keine Zusammenhänge zwischen der TTR-Konzentration und dem Alter der Patienten. Garton et al. beschrieben 1991 ähnliche Ergebnisse. Dieses steht im Widerspruch zu anderen Studien, die positive Korrelationen zwischen TTR und dem Lebensalter fanden (Stabilini et al. 1968, Serot et al. 1997).

5.2 Tau-Protein im Liquor cerebrospinalis

Als weiterer Biomarker zur Differenzierung einer Alzheimer-Demenz wurde das Tau-Protein in Betracht gezogen. So wurden zunächst erhöhte Konzentrationen bei der AD beschrieben, wobei die Ergebnisse immer mit gesunden Kontrollkollektiven verglichen wurden (Arai et al. 1995, Blennow et al. 1995, Jensen et al. 1995). Später wurden auch deutlich erhöhte Tau - Konzentrationen bei der CJK festgestellt (Otto et al. 1997, Wiltfang et al. 2003). Erhöhte Tau-Konzentrationen bei der FTD wurden in einigen Studien veröffentlicht (Blennow et al. 1995, Green et al. 1999), jedoch zeigten sich in anderen Studien auch normwertige Konzentrationen (Mecocci et al.

1998) oder sogar signifikant erniedrigte Konzentrationen (Grossman et al. 2005). Im Zusammenhang mit der LBD sind ebenfalls verschiedene Daten in der Literatur zu finden mit sowohl erhöhten (Arai et al. 1997) als auch normalen (Molina et al. 1999, Andreasen et al. 2001, Vanmechelen et al. 2001) Konzentrationen im Vergleich zu Kontrollgruppen mit einem Patientenkollektiv nachweislich ohne Demenz. Bei der LBD wurden zwar im Vergleich zu den Kontrollen erhöhte Werte berichtet, jedoch deutlich niedriger als bei AD (Gómez-Tortosa et al. 2003, Mollenhauer et al. 2005). Eine Arbeit berichtete über signifikant erhöhte Tau-Konzentrationen bei Patienten mit NPH im Vergleich zu Kontrollpatienten (Kudo et al. 2000). Die Daten der hier vorliegenden Dissertation zeigten ebenfalls erhöhte Tau-Protein-Konzentrationen bei der CJK, AD, LBD und FTD. Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass dieser Biomarker keine Differenzierung zwischen einzelnen Demenzformen ermöglicht mit Ausnahme der CJK, die sich durch deutlich erhöhte Tau-Konzentrationen mit einem errechneten Grenzwert von 1200 pg/ml von den anderen neurodegenerativen Demenzerkrankungen unterscheidet mit einer hohen Sensitivität von 88% und Spezifität von 89% (Youden-Index = 0,78), siehe hierzu ergänzend Tabelle 5.1. Zusätzlich aber bieten diese Ergebnisse eine Trennung der AD von dem NPH anhand des Tau-Proteins, da die Gruppe mit NPH einen deutlich niedrigeren Median aufweist und im Wertebereich der Kontrollgruppe liegt. Dies widerlegt die Aussage von Kudo et al. (Kudo et al. 2000). Hierdurch erlangt das Tau-Protein eine neue Wertigkeit in der Differentialdiagnostik der CJK, AD und dem NPH. Ein Unterschied zwischen der AD und der LBD, wie er in der Literatur beschrieben wurde, konnte in dieser Dissertation nicht dargestellt werden.

Tab. 5.1 Tau-Protein-Konzentrationen

	Erkrankung	Mittelwert pg/ml	Median pg/ml	Grenzwert
↑↑↑	CJK	10449	8717	>1200 pg/ml, im Vergleich zu den anderen Demenzerkrankungen
↑	FTD AD LBD	501,10 488,02 474,23	319,38 301,83 290,61	> 380 pg/ml, im Vergleich zu der Kontrollgruppe
↔	Kontrollen NPH	230,94 301,56	225,76 165,13	

Betrachtet man nun die Zusammenhänge zwischen der Konzentrationsänderung und dem Schweregrad der Demenz, so ließen sich in dieser Arbeit nur signifikante Werte für die LBD errechnen, welches eine Möglichkeit bietet, den Verlauf der Erkrankung genauer einzuschätzen. Ähnliches ist bisher in anderen Studien noch nicht beschrieben worden. Parnetti et al. veröffentlichten 2008 nur Zahlen, die keine Verbindung zwischen der Dauer und der Tau-Konzentration bei der LBD zeigten. In der Literatur ist unter anderem auch ein Anstieg von absoluten Konzentrationen des Tau-Proteins mit einem Fortschreiten der Erkrankung bei der sporadischen CJK (sCJK) beschrieben (Sanchez-Juan et al. 2007). Ein negativer Zusammenhang zwischen der Tau-Konzentration und der Schwere der kortikalen Läsionen wird ebenfalls erwähnt (Boesenberg-Grosse et al. 2006). Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen zwar keine signifikanten Werte für die Gruppe der CJK, es lässt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen dem leichten und schweren Demenzstadium vermuten. Diese Werte spiegeln nur eine Tendenz wider, wobei sich in dem Probenkollektiv nur Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Demenz befanden. Für die AD fand sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tau-Konzentration und dem Schweregrad der Demenz. Haense et al. unterstützen 2008 dieses Ergebnis. Wallin et al. geben 2006 eine positive signifikante Korrelation zwischen der phospho-Tau-Konzentration (p-Tau) und der Anzahl an Symptomen wieder bewertet nach DSM-IV- und NINCDS-ADRDA-Kriterien. Höhere Konzentrationen an p-Tau sollen eine größere Symptomvielfalt mit sich bringen. Diese Zusammenhänge werden in der gleichen Arbeit für t-Tau nicht gefunden (Wallin et al. 2006). Ebenfalls wird in einigen Arbeiten kein Zusammenhang zwischen der Tau-Protein-Konzentration und Erkrankungsschwere oder Mini-Mental-Status-Test gefunden (Galasko et al. 1997, Andreasen et al. 1998 und 1999, Sunderland et al. 1999, Blennow et al. 2007, Zetterberg et al. 2007). Hierbei bleibt jedoch häufig der Zeitpunkt unklar, in der die Probengewinnung vorgenommen wurde und so ist die Bewertung der Ergebnisse der Literatur schwierig. Wiederum beschreiben andere Studien einen Anstieg der Tau-Konzentration im Verlauf der Erkrankung verbunden mit Zunahme der Schwere der Erkrankung (Tato et al. 1995, Kanai et al. 1998). In einer Follow-up-Studie starben vor allem Patienten mit niedrigen Amyloid-Konzentrationen und signifikant erhöhten Tau-Konzentrationen (Wallin et al. 2006). Brys et al. beschrieben 2009 einen Anstieg von p-Tau, Gesamt-Tau sowie eine Zunahme der Atrophie der medialen Anteile des Temporallappens (bildgebend dargestellt) verbunden mit einem

Übergang von leichten kognitiven Einschränkungen (mild cognitive impairment) zur Alzheimer-Demenz. Dies würde ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Konzentration des Tau-Proteins und dem Schweregrad der Erkrankung bei der AD vermuten lassen, konnte so in dieser Dissertation jedoch nicht bestätigt werden.

5.3 Amyloidpeptid im Liquor cerebrospinalis

In Studien über Amyloidpeptid werden erniedrigte $A_{\beta 1-42}$ -Konzentrationen in Gruppen mit LBD oder AD beim Vergleich mit Kontrollgruppen beschrieben (Kanemaru et al. 2000, Sunderland et al. 2003, Mollenhauer et al. 2005, Hansson O et al. 2006). Dieses unterstützt die Ergebnisse dieser Dissertation. Das Gleiche gilt auch für die Ergebnisse bezüglich der CJK, welche ebenfalls in der Literatur wieder zu finden sind (Wiltfang et al. 2003). Auch für FTD (Sjögren et al. 2000 a) und NPH (Hulstaert et al. 1999, Lins et al 2004) sind erniedrigte Konzentrationen genauso wie in dieser Arbeit beschrieben worden. Die Daten der vorliegenden Arbeit liefern darüber hinaus eine mögliche Abstufung zwischen den einzelnen Demenzformen. So wiesen die Gruppen mit der LBD deutlich niedrigere Werte auf im Vergleich zu den anderen Demenzformen. Ein möglicher Trennpunkt liegt bei 210 pg/ml. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Durch die zusätzliche Bestimmung des $A_{\beta 1-40}$, welches bei allen Demenzerkrankungen mit Ausnahme der FTD signifikant erniedrigt ist, kann der A_{β} -Quotient berechnet werden. In dieser Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der AD mit den gesunden Kontrollgruppen. Dieses wurde ebenfalls von Lewczuk et al. 2004 beschrieben. Jedoch fanden sie auch einen signifikant erniedrigten $A_{\beta 1-42}/A_{\beta 1-40}$ -Quotienten (gemessen im Plasma) für die AD im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Lewczuk et al. 2010). In der vorliegenden Dissertation war der Quotient nur bei Patienten mit CJK, LBD und FTD signifikant erniedrigt. Interessanterweise lag der in dieser Arbeit berechnete Grenzwert jedoch deutlich über dem, der für den ELISA-Kit vom Hersteller angegeben wurde. Das spricht dafür, dass der Quotient nicht so stabil ist und nur im Zusammenhang mit den anderen Biomarkern betrachtet werden sollte. Ein Zusammenhang zwischen A_{β} -Konzentration und Schweregrad der Demenzerkrankung wurde in dieser Dissertation auch untersucht, bestätigte sich jedoch nicht. In der Literatur sind hierzu wenige Angaben zu finden. Die Ergebnisse von Wallin et al. 2006 unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. So wird kein Zusammenhang zwischen

niedrigen A_{β} -Leveln im Liquor und Demenzschweregrad gefunden (Wallin et al. 2006). Er beschrieb jedoch eine kürzere Überlebenszeit für Patienten mit niedrigeren $A_{\beta 1-42}$ -Konzentrationen (Wallin et al. 2006). Shoji et al. hingegen fanden 2001 abhängig vom Schweregrad der Erkrankung eine Zunahme des A_{β} -Ratio ($A_{\beta 1-40} / A_{\beta 1-42}$). Andere Studien wiederum errechneten eine Senkung des $A_{\beta 1-42} / A_{\beta 1-40}$ -Quotienten abhängig vom Alter und Ergebnissen im Mini-Mental-Status-Test (Blennow et al. 2009). Kritisch anzumerken ist, dass die Formel zur Berechnung des Quotienten häufig variiert und damit die Ergebnisse auch unterschiedlich sein können.

Wenige Studien untersuchten Korrelationen zwischen den einzelnen Markern im Liquor von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Einflüssen anderer Faktoren auf die Konzentrationen. Eine Arbeit berichtete von einer positiven Korrelation zwischen $A_{\beta 1-42}$ und TTR bei Patienten mit AD (Kunicki et al. 1998), eine weitere Studie zeigte eine negative Korrelation von $A_{\beta 1-42}$ und Tau, jedoch nicht bei der FTD oder den Kontrollen (Riemenschneider et al. 2002). Andere beschrieben eine positive Korrelation zwischen $A_{\beta 1-42}$ und dem Alter bei der AD (Engelborghs et al. 2006), welche nicht bei den gesunden Kontrollen gefunden wurde. In dieser Dissertation zeigte sich in keiner gemessenen Gruppe eine Korrelation zwischen dem Alter und der Amyloidpeptid-Konzentration. Über eine positive Korrelation zwischen Tau und $A_{\beta 1-42}$ oder dem Alter bei den gesunden Kontrollproben wurde auch berichtet (Engelborghs et al. 2006, Sjögren et al. 2000 b). In dieser Dissertation wurde ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen Tau und $A_{\beta 1-42}$ bei der Kontrollgruppe sowie ergänzend hierzu bei der CJK gefunden. Dieses Ergebnis ist interessant, da man im Vorfeld eher ein Senken der Amyloidpeptid-Konzentration verbunden mit einem Anstieg der Tau-Konzentrationen als Aussage über die Schwere der Erkrankung vermutet hätte. Andere Autoren veröffentlichten Ergebnisse, die keine Korrelationen zwischen dem Alter und Tau oder $A_{\beta 1-42}$ in der Kontrollgruppe zeigten (Hansson O et al. 2006). Die Ergebnisse dieser Dissertation sind ähnlich beziehungsweise vervollständigen bereits vorliegende Daten.

5.4 Albumin

Im Folgenden werden noch ergänzende Informationen über Albumin gegeben, welches in dieser Dissertation zur Bestimmung der Plexusfraktion des TTRs gemessen wurde. Albumin wird nicht im zentralen Nervensystem gebildet, kann

jedoch durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen und damit etwas über die Funktion dieser aussagen (Tibbling et al. 1977, Blennow et al. 1993). In Bezug auf die Pathogenese der Alzheimer-Demenz wird die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke unterschiedlich diskutiert (Algotsson und Winblad 2007). Bei den hier vorliegenden Ergebnissen der Albuminbestimmung im Liquor zeigten alle Demenzgruppen mit Ausnahme der Gruppe mit FTD niedrigere Albuminkonzentrationen und erniedrigte Median-Werte im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Signifikant erniedrigte Werte ließen sich für die Gruppe mit NPH ($p = 0,03$) berechnen im Vergleich zu der Gruppe mit FTD. Zieht man nur zwischen dem NPH und den Kontrollen einen Vergleich, so sind auch hier die Werte der NPH-Gruppe mit $p = 0,001$ signifikant erniedrigt. Leonardi et al. beschrieben 1985 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Gruppe mit AD und einer Kontrollgruppe. Alafuzoff et al. beschrieben 1983 hingegen für eine Gruppe mit AD-Patienten eine erhöhte Albumin-Liquor-Konzentration (Alafuzoff et al. 1983, Elovaara et al. 1985, Wada 1998). Ein erhöhter Albumin-Quotient oder erhöhte Serum-Konzentrationen des Albumins sind ein Maß für die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. In dieser Dissertation waren bei den Serum-Konzentrationen die Ergebnisse der Gruppe mit LBD signifikant erniedrigt im Vergleich zur der Gruppe mit AD und der Kontrollgruppe. Diese spiegelt die Literatur wider, so wird ebenfalls kein Unterschied zwischen einer Gruppe mit AD und einer Kontrollgruppe beschrieben (Leonardi et al. 1984). Der Albumin-Quotient lieferte für alle Gruppen ähnliche Ergebnisse und so zeigte sich kein deutlich erhöhtes Ergebnis mit Ausnahme der Gruppe mit LBD, deren Median-Wert im Vergleich zu allen Gruppen höher lag, jedoch ohne Signifikanz. Insgesamt spiegelt dieses Ergebnis jedoch eine gute Blut-Hirn-Schranken-Funktion des hier betrachteten Patientenkollektives wider. In der Literatur wurde des Weiteren eine positive Korrelation zwischen Tau-Konzentration und Albumin-Quotienten bei Kontrollgruppen beschrieben (Sjögren et al 2000 b), welches in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht gezeigt werden konnte.

5.5 Schlussfolgerungen

Im Unterschied zu den vorherigen Studien wurden in dieser Dissertation nicht nur Konzentrationen der Marker in der Demenzdiagnostik untersucht, sondern auch ihre Wertigkeit für die Differentialdiagnose. Anhand der Ergebnisse konnte so ein Algorithmus erstellt werden, *siehe Abbildung 4.35 (Seite 57)*. Betrachtet man

zunächst das Amyloidpeptid 1-42, so trennt erniedrigte $A_{\beta 1-42}$ (< 590 pg/ml) nichtdemente Personen von Dementen. Nachfolgend ist das TTR ein weiterer wichtiger Marker. Die AD (81%) und der NPH (75%) zeigten erniedrigte TTR-Konzentrationen (<17.6 mg/l) im Gegensatz zu der CJK, LBD und FTD. Wichtig wird nun das Tau-Protein. Hierdurch kann insbesondere die CJK mit einem Cut-off-Wert von 1200 pg/ml unter anderem von der LBD und der FTD getrennt werden. Auch der NPH separiert sich mit eher normwertigen Tau-Konzentrationen von der AD. Ferner ermöglicht nun noch das $A_{\beta 1-40}$ die Unterscheidung zwischen der FTD und der LBD, da die LBD deutlich erniedrigte $A_{\beta 1-40}$ -Konzentrationen zeigt im Gegensatz zu der FTD. Ergebnisse dieser Art sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden und vervollständigen die Liquordiagnostik. Zusammenfassend kann man sagen, dass die gleichzeitige Bestimmung von TTR, Tau und Amyloidpeptid im Liquor von großer Bedeutung für die Differentialdiagnostik der einzelnen Demenzformen zueinander ist. Die Diagnose der AD, des NPH, der LBD, der CJK oder der FTD erhält durch die Messung dieser Biomarker eine höhere Präzision.

6. Zusammenfassung

Für die Alzheimer-Demenz sind unterschiedliche Biomarker bekannt, die charakteristische Veränderungen der Liquorkonzentrationen zeigen und somit zur unterstützenden Diagnostik herangezogen werden können. Viele Studien untersuchten diese Biomarker (Gesamt-Tau, Konzentrationen der Amyloidpeptide (A β _{1-40/42}) bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu Gesunden, allerdings liegen kaum Studien vor, wie diese Biomarker bei anderen Demenzen zu bewerten sind. Für klinische Fragestellungen ist es wichtig zu wissen, ob diese Parameter ebenfalls bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Lewy-Körperchen-Demenz, frontotemporalen Demenz sowie dem Normaldruckhydrozephalus im Vergleich zu einer neurologisch gesunden Kontrollgruppe charakteristische Veränderungen zeigen. Insbesondere muss geklärt werden, ob diese Liquorparameter sich gegebenenfalls zur Differentialdiagnostik heranziehen lassen. An diesem Punkt setzt die vorliegende Arbeit an. Sie untersucht die Konzentrationen von Transthyretin, Gesamt-Tau, Amyloidpeptiden A β _{1-40/42} bei verschiedenen Demenzen (Alzheimer-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Lewy-Körperchen-Demenz, frontotemporaler Demenz, Normaldruckhydrozephalus). Zusammenfassend zeigten sich folgende Ergebnisse:

Die Messungen von Transthyretin ergaben erniedrigte Werte sowohl bei der Alzheimer-Demenz (MW 14,7 pg/ml) als auch beim Normaldruckhydrozephalus (MW 12,55 pg/ml) im Vergleich zu allen anderen gemessenen Gruppen (Kontrollgruppe MW 19,3 pg/ml). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Liquor-Transthyretinspiegel ein differentialdiagnostisches Potential aufweisen und zur Abgrenzung der Alzheimer-Demenz von anderen neurodegenerativen Erkrankungen herangezogen werden können. Zusätzlich zeigte sich eine Abhängigkeit zwischen dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Konzentrationshöhe, so lieferte die Patientengruppe mit fortgeschrittener Demenz (MW 12,9 pg/ml) signifikant niedrigere Transthyretinkonzentrationen im Vergleich zum leichten Demenzstadium (MW 16,75 pg/ml).

Die Bestimmung des Tau-Proteins lieferte in allen berücksichtigten Erkrankungsgruppen, mit Ausnahme des Normaldruckhydrozephalus, tendenziell erhöhte Liquorkonzentrationen. Lediglich die Gruppe der Creutzfeldt-Jakob-

Erkrankung konnte durch extrem erhöhte Tau-Protein-Konzentrationen klar von den anderen Demenzerkrankungen getrennt werden mit einem Cut-off-Wert von 1200 pg/ml (Sensitivität von 88%, Spezifität von 89%).

Die Bestimmung von A β -Peptiden 1-40 sowie 1-42 zeigte in allen Gruppen erniedrigte Werte. Somit haben diese Marker keine große Bedeutung für die Differentialdiagnostik einzelner Demenzformen.

Durch die Kombination der Liquorspiegel von TTR, Tau-Protein und beta-Amyloid ließ sich ein Algorithmus erstellen, der die Präzision der differentialdiagnostischen Abgrenzung der betrachteten Demenzformen nochmals deutlich erhöhte. Somit konnten die drei Liquorparameter, insbesondere das Transthyretin, im Rahmen dieser Dissertation als Biomarker für die Differentialdiagnostik demenzieller Erkrankungen etabliert werden.

7. Anhang

7.1 Diagnosekriterien der 5 Erkrankungsgruppen

Die Diagnosen basierten auf folgenden Kriterien:

- Die Kriterien zur Stellung der Diagnose einer AD lieferten die NINCDS-ARDRA-Kriterien.
- Die Einschlusskriterien zur Gruppe mit CJK richteten sich nach klinischen und neuropathologischen Gesichtspunkten. Alle Fälle wurden als wahrscheinliche CJK-Fälle klassifiziert (schnell progressiv verlaufende Demenz von weniger als zwei Jahren, periodische sharp-wave-Komplexe im EEG und zwei von den folgenden Symptomen: Myoklonus, visuelle und/oder zerebrale Symptome, pyramidale und/oder extrapyramidale Zeichen oder akinetischer Mutismus) (Zerr et al. 1995).
- Die Diagnose der LBD basierte auf den Kriterien von McKeith (McKeith et al. 1996). In zwei Fällen wurde die Diagnose durch eine Obduktion bestätigt.
- Die Diagnose der FTD wurde anhand von klinischen Symptomen und den Kriterien von Neary gestellt (Neary et al. 1998).
- Die Patienten der Gruppe mit NPH zeigten die Symptomtrias Demenz, Harninkontinenz und Gangunsicherheit. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die eine Besserung der Symptome nach einer Liquorpunktion zeigten, überprüft durch den Mini-Mental-Status-Test und einen Gehetest.

7.2 Gruppencharakterisierung

Diagnose	Gruppe		Alter
Kontrollen	1	Median Mittelwert Range (min-max) SD	69 64,05 23-89 18,3
AD	2	Median Mittelwert Range (min-max) SD	67 63,7 45-80 10,2
CJK	3	Median Mittelwert Range (min-max) SD	70,5 68,94 53-79 7,5
LBD	4	Median Mittelwert Range (min-max) SD	74 74,26 58-87 7,5
FTD	5	Median Mittelwert Range (min-max) SD	65,5 65,2 52-73 7
NPH	6	Median Mittelwert Range (min-max) SD	73 73,08 64-82 4,9

7.3 Liquorparameter bei Demenzerkrankungen und Kontrollen

Diagnose	Gruppe		TTR (mg/l)	Tau-Protein (pg/ml)	Aβ 1-42 (pg/ml)	Aβ 1-40 (pg/ml)	Aβ-Ratio
Kon-Trollen	1	Median	19,3	226	790	5787	1,44
		Mittelwert	19,32	231	887	6553	1,5
		Range (min-max)	15,9-22,9	84-406	391-1431	2021-11824	0,74-3,4
		SD	1,9	101	331	3028	0,6
AD	2	Median	14,7	302	391	3764	1
		Mittelwert	14,99	488	378	3867	1,13
		Range (min-max)	7,23-22,9	55-1765	130-1005	1373-7942	0,46-2,7
		SD	3,4	482	197	1943	0,6
CJK	3	Median	18,9	8171	238	3078	0,73
		Mittelwert	19,12	10449	339	4053	0,86
		Range (min-max)	13,8-25,8	555-29689	59-1006	1340-9236	0,19-2,17
		SD	3,2	9103	294	2414	0,5
LBD	4	Median	18,6	291	126	3990	0,36
		Mittelwert	18,58	474	214	3986	0,42
		Range (min-max)	12,5-22,9	119-3511	57-1159	438-12230	0,19-1,11
		SD	2,7	701	257	2642	0,3
FTD	5	Median	18,4	319	324	4772	0,69
		Mittelwert	18,41	501	476	5771	0,85
		Range (min-max)	12,6-23,7	164-1404	58-1390	3105-13883	0,4-1,68
		SD	3,2	398	370	3205	0,4
NPH	6	Median	12,6	165	483	3624	1,38
		Mittelwert	13,51	302	563	4084	1,4
		Range (min-max)	9,35-20,7	75-1040	311-1129	1848-6856	0,84-1,9
		SD	4,2	273	228	1426	0,3

* **Ab Werten von 50 wurde aufgerundet**

7.4 Korrelation nach Pearson bzw. Spearman

Teil 1)

Korrelation	Kontrollen r (p)	AD r (p)	CJD r (p)	LBD r (p)	FTD r (p)	NPH r (p)
TTR /Alter	0.015 (0.9)	-0.021 (0.925)	-0.078 (0.758)	0.094 (0.668)	0.811 (0.004)	-0.227 (0.478)
tau /Alter	0.495 (0.031)	-0.066 (0.77)	-0.355 (0.166)	0.392 (0.064)	0,194 (0.477)	-0.122 (0.692)
A β 40/ Alter	0.284 (0.253)	0.246 (0.282)	0.359 (0.189)	0.394 (0.07)	0.018 (0.96)	0.547 (0.066)
A β 42 /Alter	-0,092 (0.716)	-0.135 (0.55)	0.127 (0.651)	0.374 (0.139)	-0.134 (0.713)	0.247 (0.439)
TTR / tau	-0.338 (0.157)	-0.138 (0.539)	0.031 (0.907)	0.123 (0.576)	-0.343 (0.366)	-0.42 (0.119)
TTR / A β 40	-0.351 (0.2)	0.163 (0.5)	-0.145 (0.6)	-0.166 (0.5)	-0.542 (0.1)	-0.098 (0.8)
TTR/A β 42	-0.286 (0.25)	0.206 (0.357)	-0.168 (0.549)	0.179 (0.491)	-0.395 (0.258)	0,063 (0.846)
tau /A β 40	0.77 (<0,001)	0.672 (0,001)	0.343 (0.211)	0.282 (0.204)	0.3 (0.433)	0.35 (0.265)
tau /A β 42	0.49 (0,039)	0.283 (0.202)	0.571 (0,026)	-0.179 (0.492)	0.417 (0.265)	-0.028 (0.931)
A β 42/A β 40	0,787 (<0,001)	0,563 (0,008)	0,622 (0,006)	0,718 (0,001)	0,588 (0,074)	0,608 (0,036)

Teil 2)

Korrelation mit dem Alter	Kontrollen r (p)	AD R (p)	CJD r (p)	LBD r (p)	FTD r (p)
TTR im Serum	-0,401 (0,089)	0,216 (0,608)	-0,046 (0,862)	0,41 (0,164)	-0,027 (0,558)
Albumin im Liquor	-0,071 (0,772)	0,016 (0,942)	-0,098 (0,698)	0,278 (0,198)	0,292 (0,413)
Albumin im Serum	-0,448 (0,054)	0,096 (0,821)	-0,032 (0,903)	0,373 (0,209)	0,468 (0,289)
Q-Albumin	0,098 (0,69)	-0,115 (0,786)	-0,017 (0,947)	0,205 (0,502)	-0,555 (0,196)
Plexusfraktion	0,186 (0,445)	-0,012 (0,978)	0,016 (0,951)	-0,197 (0,52)	0,847 (0,016)
Blutfraktion	-0,108 (0,66)	0,275 (0,509)	-0,054 (0,837)	0,508 (0,077)	-0,342 (0,452)

Konzentration der Marker gemessen im Liquor abhängig vom Stadium der Demenz

7.5 Alzheimer-Demenz

AD		Leichte Demenz	schwere Demenz
N		4	11
TTR P = 0,04	Median	16,75	12,80
	Mittelwert	16,58	12,97
	Min	13,90	7,23
	Max	18,90	18,80
	SD	2,41	2,781
Tau-Protein	Median	301,83	478,1
	Mittelwert	312,543	526,265
	Min	112,27	54,61
	Max	534,24	1765
	SD	174,88	535,454
Aβ 1-42	Median	347,635	285,469
	Mittelwert	340,552	282,328
	Min	210,913	130,326
	Max	456,026	520,196
	SD	115,7499	140,529
Aβ 1-40	Median	3464,966	3072,51
	Mittelwert	4148,712	3142,09
	Min	2614,136	1372,986
	Max	7050,78	5672,915
	SD	2050,751	1613,649

7.6 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

CJK		mittlere Demenz	schwere Demenz
N		7	9
Tau	Median	6187	9513
	Mittelwert	7698,57	13630,78
	Min	555	1968
	Max	23906	29689
	SD	8532,456	9062,155
Aβ 1-42	Median	258,96	301,35
	Mittelwert	313,8	404,48
	Min	68,7	59,34
	Max	1005,56	946,01
	SD	329,341	293,119
Aβ 1-40	Median	2685,39	3042,6
	Mittelwert	3680,39	3872,17
	Min	1340,27	1391,6
	Max	8257,45	7776,8
	SD	2459,015	2054,022
TTR	Median	19,35	18,5
	Mittelwert	19,5	19
	Min	14	13,8
	Max	23,9	25,8
	SD	2,966	3,749

7.7 Lewy-Körperchen-Demenz

LBD		Leichte Demenz	schwere Demenz
N		4	6
Tau-Protein P = 0,019	Median	213,325	325,4
	Mittelwert	218,315	327,38
	Min	156	234,96
	Max	290,61	433,99
	SD	57,347	65,293
Aβ 1-42	Median	192,171	122,273
	Mittelwert	197,723	281,555
	Min	120,89	56,687
	Max	280,11	1158,7
	SD	79,755	431,115
Aβ 1-40	Median	5220,337	4245,148
	Mittelwert	5193,01	5677,422
	Min	2560,73	1301,88
	Max	7770,995	12229,82
	SD	2232,822	3758,971
TTR	Median	19,3	19,2
	Mittelwert	19,275	18,8
	Min	17,6	12,6
	Max	20,9	22,9
	SD	1,666	3,621

7.8 Frontotemporale Demenz

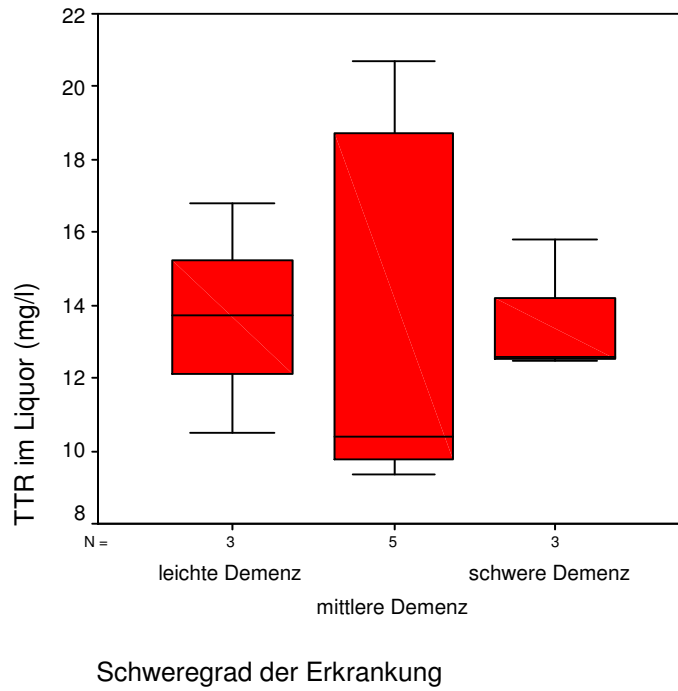
FTD		Leichte Demenz	schwere Demenz
N		5	3
Tau-Protein	Median	651,87	321,97
	Mittelwert	652,408	321,97
	Min	163,91	197,58
	Max	1403,78	446,36
	SD	494,858	175,914
Aβ 1-42	Median	304,019	773,196
	Mittelwert	488,532	618,554
	Min	180,503	233,564
	Max	1390,19	848,903
	SD	506,588	335,554
Aβ 1-40	Median	4460,144	5535,585
	Mittelwert	5130,523	7880,771
	Min	3105,164	4224,243
	Max	8298,34	13882,49
	SD	1982,524	5238,829
TTR	Median	18,4	17,9
	Mittelwert	18,38	16,3
	Min	15,1	12,6
	Max	22,2	18,4
	SD	2,622	3,214

7.9 Normaldruckhydrozephalus

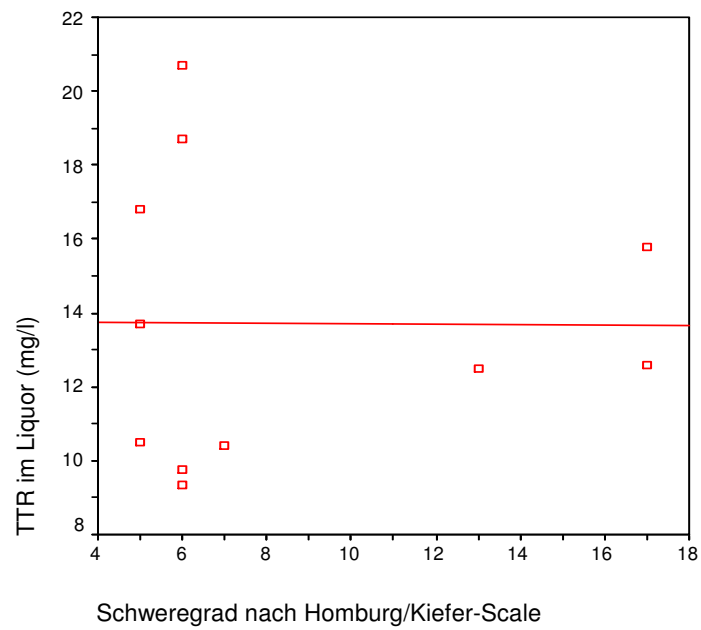
NPH		Leichte Demenz	mittlere Demenz	Schwere Demenz
N		3	5	3
TTR	Median	13,7	10,4	12,6
	Mittelwert	13,67	13,79	13,63
	Min	10,5	9,35	12,5
	Max	16,8	20,7	15,8
	SD	3,15	5,458	1,877
Tau-Protein	Median	242,635	200,67	408,21
	Mittelwert	239,655	259,158	536,501
	Min	109,27	75	161,38
	Max	364,08	616,05	1039,93
	SD	121,811	222	453,109
Aβ 1-42	Median	423,877	482,054	531,859
	Mittelwert	570,42	506,573	461,172
	Min	412,554	430,82	311,306
	Max	874,829	662,315	540,35
	SD	263,686	89,725	129,857
Aβ 1-40	Median	3664,398	3406,983	3940,125
	Mittelwert	4337,615	3685,73	3568,624
	Min	3147,583	3087,769	1848,145
	Max	6200,865	5105,59	4917,603
	SD	1634,181	814,9	1568,089

7.10 TTR-Konzentrationen bei dem Normaldruckhydrozephalus, eingeteilt nach dem Schweregrad der Erkrankung anhand des Homburg-Kiefer-Scores

A)



B)



8. Literaturverzeichnis

- Alafuzoff I, Almqvist E, Adolfsson R, Lake S, Wallace W, Greenberg DA and Winblad B (1994): A comparison of multiplex and simplex families with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer type within a well defined population. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*; 7(1): 61-72.
- Aldred AR, Brack CM and Schreiber G (1995): The cerebral expression of plasma protein genes in different species. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*; 111(1): 1-15.
- Algotsson A and Winblad B (2007): The integrity of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*; 115(6): 403-408.
- Andersson C, Blennow K, Almqvist O, Andreasen N, Engfeldt P, Johansson SE, Lindau M and Eriksson-Jonhagen M (2008): Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiol Aging*; 29(10): 1466-1473.
- Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S, Raiha I, Sourander L, Winblad B and Blennow K (1998): Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 64(3): 298-305.
- Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, Vanderstichele H, Vanmechelen E and Blennow K (1999): Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol*; 56(6): 673-680.
- Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B and Blennow K (2001): Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*; 58(3): 373-379.

- Arai H, Terajima M, Miura M, Higuchi S, Muramatsu T, Machida N, Seiki H, Takase S, Clark CM, Lee VM et al. (1995): Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*; 38(4): 649-652.
- Arai H, Morikawa Y, Higuchi M, Matsui T, Clark CM, Miura M, Machida N, Lee VM, Trojanowski JQ and Sasaki H (1997): Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative disease with distinct tau-related pathology. *Biochem Biophys Res Commun*; 236(2): 262-264.
- Banati RB, Gehrmann J, Czech C, Monning U, Jones LL, König G, Beyreuther K and Kreutzberg GW (1993): Early and rapid de novo synthesis of Alzheimer beta A4-amyloid precursor protein (APP) in activated microglia. *Glia*; 9(3): 199-210.
- Berlit P (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. 2.Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg; 2006.
- Beyreuther K, Einhäupel KM, Förstl H und Kurz A (Hrsg.): *Demenzen - Grundlagen und Klinik*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2002.
- Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, Ruther E, Kornhuber J, Otto M and Wiltfang J (2006): CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm*; 113(11): 1771-1778.
- Biernat J, Mandelkow EM, Schroter C, Lichtenberg-Kraag B, Steiner B, Berling B, Meyer H, Mercken M, Vandermeeren A, Goedert M et al. (1992): The switch of tau protein to an Alzheimer-like state includes the phosphorylation of two serine-proline motifs upstream of the microtubule binding region. *EMBO J*; 11(4): 1593-1597.
- Bird TD, Nochlin D, Poorkaj P, Cherrier M, Kaye J, Payami H, Peskind E, Lampe TH, Nemens E, Boyer PJ et al. (1999): A clinical pathological comparison of three families with frontotemporal dementia and identical mutations in the tau gene (P301L). *Brain*; 122 (Pt 4): 741-756.

- Biroccio A, Del Boccio P, Panella M, Bernardini S, Di Ilio C, Gambi D, Stanzione P, Sacchetta P, Bernardi G, Martorana A et al. (2006): Differential post-translational modifications of transthyretin in Alzheimer's disease: a study of the cerebral spinal fluid. *Proteomics*; 6(7): 2305-2313.
- Blake CC, Geisow MJ, Swan ID, Rerat C and Rerat B (1974): Structure of human plasma prealbumin at 2-5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *J Mol Biol*; 88(1): 1-12.
- Blennow K, Fredman P, Wallin A, Gottfries CG, Skoog I, Wikkelso C and Svennerholm L (1993): Protein analysis in cerebrospinal fluid. III. Relation to blood-cerebrospinal fluid barrier function for formulas for quantitative determination of intrathecal IgG production. *Eur Neurol*; 33(2): 134-142.
- Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J and Vanmechelen E (1995): Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*; 26(3): 231-245.
- Blennow K, Ricksten A, Prince JA, Brookes AJ, Emahazion T, Wasslavik C, Bogdanovic N, Andreasen N, Batsman S, Marcusson J et al. (2000): No association between the alpha2-macroglobulin (A2M) deletion and Alzheimer's disease, and no change in A2M mRNA, protein, or protein expression. *J Neural Transm*; 107(8-9): 1065-1079.
- Blennow K, Vanmechelen E and Hampel H (2001): CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*; 24(1-3): 87-97.
- Blennow K, Zetterberg H, Minthon L, Lannfelt L, Strid S, Annas P, Basun H and Andreasen N (2007): Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 419(1): 18-22.
- Blennow K, De Meyer G, Hansson O, Minthon L, Wallin A, Zetterberg H, Lewczuk P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Kornhuber J et al. (2009): Evolution of Abeta42 and Abeta40 levels and Abeta42/Abeta40 ratio in plasma during

progression of Alzheimer's disease: a multicenter assessment. *J Nutr Health Aging*; 13(3): 205-208.

Boban M, Grbic K, Mladinov M, Hof PR, Sussmair C, Ackl N, Stanic G, Bader B, Danek A and Simic G (2008): Cerebrospinal fluid markers in differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Coll Antropol*; 32 Suppl 1(31-36).

Boesenberg-Grosse C, Schulz-Schaeffer WJ, Bodemer M, Ciesielczyk B, Meissner B, Krasnianski A, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Eigenbrod S et al. (2006): Brain-derived proteins in the CSF: do they correlate with brain pathology in CJD? *BMC Neurol*; 6(35).

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH and Hermans J (1997): Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg*; 87(5): 687-693.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH and Hermans J (1998): Does CSF outflow resistance predict the response to shunting in patients with normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir Suppl*; 71(331-333).

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA and Hermans J (1999): Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*; 90(2): 221-226.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA and Hermans J (2000): The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol*; 53(3): 201-207.

Bramblett GT, Goedert M, Jakes R, Merrick SE, Trojanowski JQ and Lee VM (1993): Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron*; 10(6): 1089-1099.

- Brys M, Glodzik L, Mosconi L, Switalski R, De Santi S, Pirraglia E, Rich K, Kim BC, Mehta P, Zinkowski R et al. (2009): Magnetic resonance imaging improves cerebrospinal fluid biomarkers in the early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*; 16(2): 351-362.
- Bueé L and Delacourte A (1999): Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol*; 9(4): 681-693.
- Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, McCulloch C, Ptok U, Heun R et al. (2002): CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology*; 59(4): 627-629.
- Butler M and Shelanski ML (1986): Microheterogeneity of microtubule-associated tau proteins is due to differences in phosphorylation. *J Neurochem*; 47(5): 1517-1522.
- Buxbaum JN, Ye Z, Reixach N, Friske L, Levy C, Das P, Golde T, Masliah E, Roberts AR and Bartfai T (2008): Transthyretin protects Alzheimer's mice from the behavioral and biochemical effects of Abeta toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 105(7): 2681-2686.
- Castaño EM, Roher AE, Esh CL, Kokjohn TA and Beach T (2006): Comparative proteomics of cerebrospinal fluid in neuropathologically-confirmed Alzheimer's disease and non-demented elderly subjects. *Neurol Res*; 28(2): 155-163.
- Chanoine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Leonard JL, Korhle J and Braverman LE (1992): Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology*; 130(2): 933-938.
- Choi SH, Leight SN, Lee VM, Li T, Wong PC, Johnson JA, Saraiva MJ and Sisodia SS (2007): Accelerated Abeta deposition in APP^{swe}/PS1^{deltaE9} mice with hemizygous deletions of TTR (transthyretin). *J Neurosci*; 27(26): 7006-7010.

- Davidsson P, Blennow K, Andreasen N, Eriksson B, Minthon L and Hesse C (2001): Differential increase in cerebrospinal fluid-acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 300(3): 157-160.
- Dickson PW, Howlett GJ and Schreiber G (1982): Metabolism of prealbumin in rats and changes induced by acute inflammation. *Eur J Biochem*; 129(2): 289-293.
- Dickson PW, Aldred AR, Marley PD, Bannister D and Schreiber G (1986): Rat choroid plexus specializes in the synthesis and the secretion of transthyretin (prealbumin). Regulation of transthyretin synthesis in choroid plexus is independent from that in liver. *J Biol Chem*; 261(8): 3475-3478.
- Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U et al.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2008.
- Dratman MB, Crutchfield FL and Schoenhoff MB (1991): Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood:brain and choroid plexus:cerebrospinal fluid barriers. *Brain Res*; 554(1-2): 229-236.
- Dyrks T, Monning U, Beyreuther K and Turner J (1994): Amyloid precursor protein secretion and beta A4 amyloid generation are not mutually exclusive. *FEBS Lett*; 349(2): 210-214.
- Elovaara I, Icen A, Palo J and Erkinjuntti T (1985): CSF in Alzheimer's disease. Studies on blood-brain barrier function and intrathecal protein synthesis. *J Neurol Sci*; 70(1): 73-80.
- Engelborghs S, Maertens K, Vloeberghs E, Aerts T, Somers N, Marien P and De Deyn PP (2006): Neuropsychological and behavioural correlates of CSF biomarkers in dementia. *Neurochem Int*; 48(4): 286-295.
- Förstl H, Maelicke A und Weichel C (2005): Demenz. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1. Auflage.

- Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, Verbeek MM, Jansen RW and Beijnen JH (2008): Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol*; 3(2): 123-131.
- Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Turk A, Hoyer S et al. (1998): Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*; 105(4-5): 423-438.
- Galasko D, Clark C, Chang L, Miller B, Green RC, Motter R and Seubert P (1997): Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology*; 48(3): 632-635.
- Garton MJ, Keir G, Lakshmi MV and Thompson EJ (1991): Age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *J Neurol Sci*; 104(1): 74-80.
- Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard P and Xu H (2001): Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci*; 21(8): 2561-2570.
- Gloeckner SF, Meyne F, Wagner F, Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B and Zerr I (2008): Quantitative analysis of transthyretin, tau and amyloid-beta in patients with dementia. *J Alzheimers Dis*; 14(1): 17-25.
- Goedert M (1996): Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*; 777(121-131).
- Goedert M, Spillantini MG, Serpell LC, Berriman J, Smith MJ, Jakes R and Crowther RA (2001): From genetics to pathology: tau and alpha-synuclein assemblies in neurodegenerative diseases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 356(1406): 213-227.
- Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillan C, Yébenes JG and del Ser T (2003): Cerebrospinal fluid markers in dementia

- with lewy bodies compared with Alzheimer disease. Arch Neurol; 60(9): 1218-1222.
- Goodall CA, Head MW, Everington D, Ironside JW, Knight RS and Green AJ (2006): Raised CSF phospho-tau concentrations in variant Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic and pathological implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 77(1): 89-91.
- Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ and Rossor MN (1999): Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurosci Lett; 259(2): 133-135.
- Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, Pratico D, Clark CM, Coslett HB, Chatterjee A et al. (2005): Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Ann Neurol; 57(5): 721-729.
- Haense C, Buerger K, Kalbe E, Drzezga A, Teipel SJ, Markiewicz P, Herholz K, Heiss WD and Hampel H (2008): CSF total and phosphorylated tau protein, regional glucose metabolism and dementia severity in Alzheimer's disease. Eur J Neurol; 15(11): 1155-1162.
- Hagestedt T, Lichtenberg B, Wille H, Mandelkow EM and Mandelkow E (1989): Tau protein becomes long and stiff upon phosphorylation: correlation between paracrystalline structure and degree of phosphorylation. J Cell Biol; 109(4 Pt 1): 1643-1651.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K and Minthon L (2006): Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol; 5(3): 228-234.
- Hansson SF, Andreasson U, Wall M, Skoog I, Andreasen N, Wallin A, Zetterberg H and Blennow K (2009): Reduced levels of amyloid-beta-binding proteins in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis; 16(2): 389-397.

- Hebb AO and Cusimano MD (2001): Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery*; 49(5): 1166-1184; discussion 1184-1166.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Gloeckner SF, Kretzschmar HA and Zerr I (2007): Molecular subtype-specific clinical diagnosis of prion diseases. *Vet Microbiol*; 123(4): 328-335.
- Hesse C, Larsson H, Fredman P, Minthon L, Andreasen N, Davidsson P and Blennow K (2000a): Measurement of apolipoprotein E (apoE) in cerebrospinal fluid. *Neurochem Res*; 25(4): 511-517.
- Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P and Blennow K (2000b): Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis*; 2(3-4): 199-206.
- Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E and Blennow K (2001): Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*; 297(3): 187-190.
- Hort J, Valis M, Waberzinek G, Talab R, Glossova L, Bojar M, Vyhnaek M, Skoda D, Masopust J and Stourac P (2008): Bedeutung der Gesamt-T- und Phospho-T-Protein-Liquorspiegel in der Demenzdiagnostik. *Nervenarzt*; 79(8): 891-892, 894-896, 898.
- Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD et al. (1999): Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*; 52(8): 1555-1562.
- Ibach B, Binder H, Dragon M, Poljansky S, Haen E, Schmitz E, Koch H, Putzhammer A, Klauenmann H, Wieland W et al. (2006): Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample. *Neurobiol Aging*; 27(9): 1202-1211.

- Ingbar SH (1958): Pre-albumin: a thyroxinebinding protein of human plasma. *Endocrinology*; 63(2): 256-259.
- Jensen M, Basun H and Lannfelt L (1995): Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 186(2-3): 189-191.
- Kanai M, Raz A and Goodman DS (1968): Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest*; 47(9): 2025-2044.
- Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Abe K, Iwatsubo T, Kosaka T et al. (1998): Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol*; 44(1): 17-26.
- Kanemaru K, Kameda N and Yamanouchi H (2000): Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*; 54(9): 1875-1876.
- Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E and Vassilopoulos D (2007): Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*; 14(2): 168-173.
- Kiefer M, Eymann R, Komenda Y and Steudel WI (2003): [A grading system for chronic hydrocephalus]. *Zentralbl Neurochir*; 64(3): 109-115.
- Kopke E, Tung YC, Shaikh S, Alonso AC, Iqbal K and Grundke-Iqbal I (1993): Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J Biol Chem*; 268(32): 24374-24384.
- Ksiezak-Reding H, Liu WK and Yen SH (1992): Phosphate analysis and dephosphorylation of modified tau associated with paired helical filaments. *Brain Res*; 597(2): 209-219.

- Kudo T, Mima T, Hashimoto R, Nakao K, Morihara T, Tanimukai H, Tsujio I, Koike Y, Tagami S, Mori H et al. (2000): Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry Clin Neurosci*; 54(2): 199-202.
- Kunicki S, Richardson J, Mehta PD, Kim KS and Zorychta E (1998): The effects of age, apolipoprotein E phenotype and gender on the concentration of amyloid-beta (A beta) 40, A beta 42, apolipoprotein E and transthyretin in human cerebrospinal fluid. *Clin Biochem*; 31(5): 409-415.
- Leonardi A, Gandolfo C, Caponnetto C, Arata L and Vecchia R (1985): The integrity of the blood-brain barrier in Alzheimer's type and multi-infarct dementia evaluated by the study of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci*; 67(2): 253-261.
- Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U et al. (2004): Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging*; 25(3): 273-281.
- Lewczuk P, Kornhuber J, Vanmechelen E, Peters O, Heuser I, Maier W, Jessen F, Bürger K, Hampel H, Frölich L et al. (2010): Amyloid beta peptides in plasma in early diagnosis of Alzheimer's disease: A multicenter study with multiplexing. *Exp Neurol*; 223(2): 366-370.
- Lindwall G and Cole RD (1984): Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J Biol Chem*; 259(8): 5301-5305.
- Lins H, Wichart I, Bancher C, Wallesch CW, Jellinger KA and Rosler N (2004): Immunoreactivities of amyloid beta peptide((1-42)) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm*; 111(3): 273-280.
- McKeith IG (2006): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*; 9(3 Suppl): 417-423.

- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ et al. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*; 47(5): 1113-1124.
- McKeith IG, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D et al. (2007): Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*; 6(4): 305-313.
- Mecocci P, Cherubini A, Bregnocchi M, Chionne F, Cecchetti R, Lowenthal DT and Senin U (1998): Tau protein in cerebrospinal fluid: a new diagnostic and prognostic marker in Alzheimer disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 12(3): 211-214.
- Meier U and Mutze S (2004): Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*; 100(6): 1036-1040.
- Meier U, Zeilinger FS and Kintzel D (1999): Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta Neurochir (Wien)*; 141(10): 1039-1048.
- Merched A, Serot JM, Visvikis S, Aguilon D, Faure G and Siest G (1998): Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Lett*; 425(2): 225-228.
- Molina L, Touchon J, Herpe M, Lefranc D, Duplan L, Cristol JP, Sabatier R, Vermersch P, Pau B and Mourton-Gilles C (1999): Tau and apo E in CSF: potential aid for discriminating Alzheimer's disease from other dementias. *Neuroreport*; 10(17): 3491-3495.
- Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, Wiltfang J, Schulz-Schaeffer WJ, Ciesielczyk B, Neumann M, Steinacker P, Kretschmar HA, Poser S et al. (2005): Tau

- protein, Abeta42 and S-100B protein in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 19(2-3): 164-170.
- Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, Bibl M, Brechlin P, Schlossmacher MG, Locascio JJ, Wiltfang J, Kretschmar HA, Poser S et al. (2007): Serum heart-type fatty acid-binding protein and cerebrospinal fluid tau: marker candidates for dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis*; 4(5): 366-375.
- Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, Kato M, Higuchi S, Miura M, Kawakami H, Higuchi M, Okamura N, Tashiro M et al. (1999): Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*; 23(4): 575-577.
- Morishima-Kawashima M, Hasegawa M, Takio K, Suzuki M, Yoshida H, Watanabe A, Titani K and Ihara Y (1995): Hyperphosphorylation of tau in PHF. *Neurobiol Aging*; 16(3): 365-371; discussion 371-380.
- Narindrasorasak S, Altman RA, Gonzalez-DeWhitt P, Greenberg BD and Kisilevsky R (1995): An interaction between basement membrane and Alzheimer amyloid precursor proteins suggests a role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Lab Invest*; 72(3): 272-282.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*; 51(6): 1546-1554.
- Nilsson C, Lindvall-Axelsson M and Owman C (1992): Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Brain Res Rev*; 17(2): 109-138.
- Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, Weber T, Kretschmar HA and Poser S (1997a): Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett*; 225(3): 210-212.

- Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Poser S, Kretzschmar HA, Mader M and Weber T (1997b): S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*; 244(9): 566-570.
- Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I and Vassilopoulos D (2009): CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol*; 16(2): 205-211.
- Parnetti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E and Hulstaert F (2001): CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. Phospho-Tau International Study Group. *Neurol Sci*; 22(1): 77-78.
- Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A and Calabresi P (2008): Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry*; 64(10): 850-855.
- Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, Court JA, Lloyd S, Fairbairn A, Brown A et al. (1998): Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*; 44(8): 765-774.
- Puchades M, Hansson SF, Nilsson CL, Andreasen N, Blennow K and Davidsson P (2003): Proteomic studies of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*; 118(1-2): 140-146.
- Reiber H (2001): Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*; 310(2): 173-186.
- Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Forstl H and Kurz A (2003): Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry*; 8(3): 343-347.

- Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Theml T, Heldmann B, Drzezga A, Jahn T, Forstl H and Kurz A (2002): Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology*; 58(11): 1622-1628.
- Riisøen H (1988): Reduced prealbumin (transthyretin) in CSF of severely demented patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*; 78(6): 455-459.
- Robbins J (2002): Transthyretin from discovery to now. *Clin Chem Lab Med*; 40(12): 1183-1190.
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Saanchez-Valle R, Mitrova E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K et al. (2006): CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*; 67(4): 637-643.
- Sanchez-Juan P, Sanchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrova E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K et al. (2007): Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol*; 254(7): 901-906.
- Schönland SO (2006): Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. *Dtsch Ärzte Bl*; 103(34-35): A2237-A2244.
- Schreiber G and Richardson SJ (1997): The evolution of gene expression, structure and function of transthyretin. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*; 116(2): 137-160.
- Schwarzman AL and Goldgaber D (1996): Interaction of transthyretin with amyloid beta-protein: binding and inhibition of amyloid formation. *Ciba Found Symp*; 199:146-160; discussion 160-164.
- Schwarzman AL, Gregori L, Vitek MP, Lyubski S, Strittmatter WJ, Enghilde JJ, Bhasin R, Silverman J, Weisgraber KH, Coyle PK et al. (1994): Transthyretin sequesters amyloid beta protein and prevents amyloid formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 91(18): 8368-8372.

- Selkoe DJ (2008): Biochemistry and Molecular Biology of Amyloid beta-Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease. *Handb Clin Neurol*; 89: 245-260.
- Serot JM, Christmann D, Dubost T and Couturier M (1997): Cerebrospinal fluid transthyretin: aging and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63(4): 506-508.
- Shoji M and Kanai M (2001): Cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42: Natural course and clinical usefulness. *J Alzheimers Dis*; 3(3): 313-321.
- Silverberg GD (2004): Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain*; 127(Pt 5): 947-948.
- Sjögren M, Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blennow K and Wallin A (2000a): Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology*; 54(10): 1960-1964.
- Sjögren M, Minthon L, Davidsson P, Granerus AK, Clarberg A, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Wallin A and Blennow K (2000b): CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm*; 107(5): 563-579.
- Sjögren M, Davidsson P, Tullberg M, Minthon L, Wallin A, Wikkelso C, Granerus AK, Vanderstichele H, Vanmechelen E and Blennow K (2001): Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 70(5): 624-630.
- Solano DC, Sironi M, Bonfini C, Solerte SB, Govoni S and Racchi M (2000): Insulin regulates soluble amyloid precursor protein release via phosphatidyl inositol 3 kinase-dependent pathway. *Faseb J*; 14(7): 1015-1022.
- Sousa JC, Cardoso I, Marques F, Saraiva MJ and Palha JA (2007): Transthyretin and Alzheimer's disease: where in the brain? *Neurobiol Aging*; 28(5): 713-718.

- Stabilini R, Vergani C, Agostoni A and Agostoni RP (1968): Influence of age and sex on prealbumin levels. *Clin Chim Acta*; 20(2): 358-359.
- Stein TD and Johnson JA (2002): Lack of neurodegeneration in transgenic mice overexpressing mutant amyloid precursor protein is associated with increased levels of transthyretin and the activation of cell survival pathways. *J Neurosci*; 22(17): 7380-7388.
- Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, Mann JJ, Marangell LB, Goetze RR and Gorman JM (1999): Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry*; 156(5): 710-715.
- Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, Lasser R, Motter R, Lehtimaki T and Seubert P (1999): Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol Psychiatry*; 46(6): 750-755.
- Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B et al. (2003): Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Jama*; 289(16): 2094-2103.
- Tato RE, Frank A and Hernanz A (1995): Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 59(3): 280-283.
- Tibbling G, Link H and Ohman S (1977): Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest*; 37(5): 385-390.
- Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, Fredman P, Tisell M and Wikkelso C (2008): Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res*; 5:9.

- Vaamonde-Gamo J, Flores-Barragan JM, Ibanez R, Gudín M and Hernandez A (2005): [DaT-SCAN SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*; 41(5): 276-279.
- Vanderstichele H, Van Kerschaver E, Hesse C, Davidsson P, Buyse MA, Andreasen N, Minthon L, Wallin A, Blennow K and Vanmechelen E (2000): Standardization of measurement of beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid and plasma. *Amyloid*; 7(4): 245-258.
- Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Burger K, Parnetti L, Lanari A et al. (2006): Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med*; 44(12): 1472-1480.
- Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ and Cras P (2003): A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 74(9): 1210-1214.
- Vanmechelen E, Vanderstichele H, Hulstaert F, Andreasen N, Minthon L, Winblad B, Davidsson P and Blennow K (2001): Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid(1-42) in dementia disorders. *Mech Ageing Dev*; 122(16): 2005-2011.
- Van Nostrand WE, Wagner SL, Shankle WR, Farrow JS, Dick M, Rozemuller JM, Kuiper MA, Wolters EC, Zimmerman J, Cotman CW et al. (1992): Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor in cerebrospinal fluid of live Alzheimer disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 89(7): 2551-2555.
- Verbeek MM, De Jong D and Kremer HP (2003): Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Ann Clin Biochem*; 40(Pt 1): 25-40.
- Verhey FRJ (2009): Alois Alzheimer (1864-1915). *J Neurol*; 256(3): 502-503.
- Wada H (1998): Blood-brain barrier permeability of the demented elderly as studied by cerebrospinal fluid-serum albumin ratio. *Intern Med*; 37(6): 509-513.

- Walker Z, Costa DC, Janssen AG, Walker RW, Livingstone G and Katona CL (1997): Dementia with lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*; 24(6): 609-614.
- Wallin AK, Blennow K, Andreasen N and Minthon L (2006): CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 21(3): 131-138.
- Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY and Kirschner MW (1975): A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 72(5): 1858-1862.
- Wertkin AM, Turner RS, Pleasure SJ, Golde TE, Younkin SG, Trojanowski JQ and Lee VM (1993): Human neurons derived from a teratocarcinoma cell line express solely the 695-amino acid amyloid precursor protein and produce intracellular beta-amyloid or A4 peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 90(20): 9513-9517.
- Wiltfang J, Esselmann H, Smirnov A, Bibl M, Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Buerger K, Hampel H, Paul S et al. (2003): Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*; 54(2): 263-267.
- Yoshida H and Ihara Y (1993): Tau in paired helical filaments is functionally distinct from fetal tau: assembly incompetence of paired helical filament-tau. *J Neurochem*; 61(3): 1183-1186.
- Zerr I, Bodemer M, Racker S, Grosche S, Poser S, Kretschmar HA and Weber T (1995): Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*; 345(8965): 1609-1610.
- Zetterberg H and Blennow K (2008): Biological CSF Markers of Alzheimer's Disease. *Handb Clin Neurol*; 89:261-268.

Zetterberg H, Pedersen M, Lind K, Svensson M, Rolstad S, Eckerstrom C, Syversen S, Mattsson UB, Ysander C, Mattsson N et al. (2007): Intra-individual stability of CSF biomarkers for Alzheimer's disease over two years. *J Alzheimers Dis*; 12(3): 255-260.

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. I. Zerr danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank Frau Monika Bodemer, Frau Barbara Ciesielczyk und Frau Cornelia Walter für ihre hilfreiche Unterstützung im Labor.

Lebenslauf

Am 27. Juni 1982 wurde ich als drittes Kind von Herrn Dr. med. Reiner-Joachim Gloeckner und Brigitte Johanna Gloeckner, geb. Seyler, in Seesen geboren. Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Grundschule in Seesen. Nach dem Besuch der Grundschule folgte ein Wechsel auf die Orientierungsstufe in Seesen. Von 1994 bis 2001 ging ich auf das Jacobson-Gymnasium Seesen und absolvierte 2001 das Abitur. Mein Studium an der Georg-August-Universität begann im Wintersemester 2001/2002. Im Sommersemester 2003 bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Im Rahmen des Praktischen Jahres absolvierte ich ein Tertial in der Abteilung für Unfallchirurgie im Klinikum der Georg-August-Universität Göttingen, das zweite Tertial in der Abteilung für Neurologie der Asklepios-Kliniken-Schildautal in Seesen und das dritte Tertial in der Abteilung für Innere Medizin des Kantonspitals Luzern in der Schweiz. Im Juni 2008 schloss ich mein Medizin-Studium mit dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Seit dem 01.09.2009 bin ich als Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie in der Asklepios-Klinik-Schildautal in Seesen tätig.