

Aus der Klinik für Neurologie

(Prof. Dr. med. M. Bähr)

im Zentrum Neurologische Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Liquormarker Aß 1-42, T-Tau und P-Tau
in der Differenzialdiagnostik der Demenzen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Kärst

aus

Wolgast

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

I. Prof. Dr. Inga Zerr (Betreuerin)

II. PD Dr. Walter Joachim Schulz-Schaeffer (Korreferent)

III. Prof. Dr. Martin Oppermann (Promotor)

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2014

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S. 6
II.	Material und Methoden	S. 37
III.	Ergebnisse	S. 39
IV.	Publikationen	S. 45
	IV.1 Publikation I	S. 45

Lisa Kaerst, Andre Kuhlmann, Dirk Wedekind, Katharina Stoeck, Peter Lange, Inga Zerr
„Cerebrospinal fluid marker profiles for differential diagnosis Lewy body disease and
Alzheimer's dementia.” (2013) *JAD: angenommen 18.06.2013*

	IV.2 Publikation II	S. 56
	Lisa Kaerst, Andre Kuhlmann, Dirk Wedekind, Katharina Stoeck, Peter Lange, Inga Zerr “Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic stroke patients – a critical analysis.” (2013) <i>Journal of Neurology: angenommen 12.06.2013</i>	
V.	Zusammenfassung	S. 62
VI.	Literatur	S. 66

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1	Übersicht der Demenzmarker in der Literatur.....	S. 23
Abb. 1	Makroskopischer Nachweis hippocampaler Atrophie AD.....	S. 09
Abb. 2	EEG Befund ‚Gesund‘ im Vergleich zu AD.....	S. 10
Abb. 3	Einteilung der AD-Stadien nach Braak und Braak (1991).....	S. 14
Abb. 4	Mikroskopischer Nachweis von NFT und von senilen Plaques.....	S. 21
Abb. 5	T-Tau-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen.....	S. 44
Abb. 6	P-Tau-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen.....	S. 44
Abb. 7	A β 1-42-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen.....	S. 45
Abb. 8	Zeitlicher Verlauf der T-Tau-Konzentrationen nach Schlaganfällen im Vergleich zur AD	S. 45

Abkürzungen

- A_β 1-40 = Amyloidpeptid 1-40
- A_β 1-42 = Amyloidpeptid 1-42 [normal > 450 pg/ml]
- AD/DAT = Alzheimer Demenz
- APP = Amyloid-Precursor-Protein
- ARDA : Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
- BACE = beta-side amyloid precursor protein-cleaving enzyme
- CJD = Creutzfeldt-Jakob-disease
- CSF = Liquor cerebrospinalis
- EEG = Elektroenzephalografie
- FTD = frontotemporale Demenz
- LBD = Lewy-Körperchen Demenz
- MCI = Mild Cognitive Impairment
- MW = Mittelwert
- NFB = Neurofibrilläre Bündel
- NINCDS = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
- NMDA- Rezeptor = Bindungsstelle für N-Methyl-D-Aspartat Agonisten
- NPH = Normaldruck-Hydrozephalus
- MP/PD = Morbus Parkinson/Parkinson's disease
- P-Tau = Phospho-Tau [normal < 62 pg/ml]
- PD-D = Parkinson-Demenz („Parkinson's disease with Dementia“)
- PET = Positronen-Emissions-Tomographie
- Q-Albumin = Albumin-Quotient
- ratio = [A_β42/A_β40]x10 [normal > 1,0, Stand bis 06/2010]
- REM = Rapid Eye Movement
- SAE = Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
- SD = Standardabweichung
- SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography
- T-Tau = Total-Tau [normal < 450 pg/ml]
- VaD = Vaskuläre Demenz
- ZNS = Zentrales Nervensystem

I. Einleitung

Demenzen sind Erkrankungen des älteren Menschen und gewinnen, bedingt durch den demografischen Wandel unserer Gesellschaft, zunehmend an Bedeutung. Abgesehen von ihrer jetzt bereits hohen und zukünftig auch noch steigenden Prävalenz, nehmen die Demenzen einen Sonderstatus unter den typischen Alterserkrankungen ein, da sie im Gegensatz zu anderen metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen derzeit noch kaum durch therapeutische Interventionen suffizient, geschweige denn kausal, behandelbar sind. Im Gegensatz zu derartigen Beschwerden dieser Art mangelt es bei den verschiedenen Demenzformen bereits an Möglichkeiten, diese valide voneinander abzugrenzen und eine frühe und sichere Diagnose zu stellen.

Demenz – ein Gesellschaftsproblem

Heute wird eine Demenz in Deutschland 250.000-mal pro Jahr diagnostiziert. Aktuell gibt es insgesamt 1,2 Millionen Erkrankte und bis 2050 wird sich diese Zahl mehr als verdoppelt haben, auf 2,6 Millionen (Weyer 2005). Zwei Drittel der Betroffenen leiden an Demenz vom Alzheimer-Typ, der wohl bekanntesten Form. Weltweit gibt es 29 Millionen Erkrankte und laut Prognose der Vereinten Nationen werden es im Jahr 2050 106 Millionen Demenzkranke sein, die vor allem in den Industrienationen leben.

Eine ebenfalls nicht zu vernachlässigende Komponente der Diagnose Demenz sind wirtschaftliche Aspekte: auf die Pflegekassen kommen durch eine erhöhte Prävalenz dieser Erkrankungsgruppe mehr finanzielle Belastungen durch die besonderen Ansprüche der Betroffenen zu. So kostet ein deutscher Alzheimerpatient allein im Jahr durchschnittlich 43.000 Euro. Seit März 2008 werden die besonderen Bedürfnisse dementiell erkrankter Menschen mit Einführung der neuen Pflegestufe 0 auch in der Pflegeversicherung berücksichtigt. Hierbei können bis zu 2400 € pro Jahr für die Nutzung gerontopsychiatrischer Zusatzangebote in Anspruch genommen werden, ohne vorher benötigte Bewilligung der Pflegestufe I. Als ausschlaggebend erkannt wird nun nicht mehr eine bestimmte Diagnose mit entsprechenden physischen Unzulänglichkeiten, sondern auch „erhebliche Einschränkungen der Alltagskompetenz“ psychisch-kognitiver Art (Brüggemann et al. 2007). Hierbei werden laut den "Richtlinien der Spaltenverbände der Pflegekassen zur

Begutachtung von Pflegebedürftigkeit nach dem XI. Buch des Sozialgesetzbuches" die nachfolgenden Punkte einbezogen, welche gut die Symptomatik eines schweren dementiellen Verlaufes mit allen besonderen Ansprüchen an das soziale wie auch häusliche Umfeld widerspiegeln:

1. unkontrolliertes Verlassen des Wohnbereiches (Weglauftendenz);
2. Verkennen oder Verursachen gefährdender Situationen;
3. unsachgemäßer Umgang mit gefährlichen Gegenständen oder potenziell gefährdenden Substanzen;
4. tätlich oder verbal aggressives Verhalten in Verkennung der Situation;
5. im situativen Kontext inadäquates Verhalten;
6. Unfähigkeit, die eigenen körperlichen und seelischen Gefühle oder Bedürfnisse wahrzunehmen;
7. Unfähigkeit zu einer erforderlichen Kooperation bei therapeutischen oder schützenden Maßnahmen als Folge einer therapieresistenten Depression oder Angststörung;
8. Störungen der höheren Hirnfunktionen (Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, herabgesetztes Urteilsvermögen), die zu Problemen bei der Bewältigung von sozialen Alltagsleistungen geführt haben;
9. Störung des Tag-Nacht-Rhythmus;
10. Unfähigkeit, eigenständig den Tagesablauf zu planen und zu strukturieren;
11. Verkennen von Alltagssituationen und inadäquates Reagieren;
12. Ausgeprägtes labiles oder unkontrolliert emotionales Verhalten;
13. Zeitlich überwiegend Niedergeschlagenheit, Verzagtheit, Hilflosigkeit oder Hoffnungslosigkeit aufgrund einer therapieresistenten Depression

Alles Genannte demonstriert eindrücklich die Aktualität und soziale Bedeutung des Themas Demenz in unserer heutigen Gesellschaft. In den Medien wird regelmäßig über die Betreuung und die Zukunft der zunehmenden Zahl dieser Patienten diskutiert – ein Thema, das durch alle Bevölkerungsschichten hindurch von großem Interesse ist, kann es doch jeden einmal betreffen.

Wenn unser Körper altert, so altert auch unser ZNS und Pathologien dieses wichtigen Organsystems nehmen proportional zu diesem Prozess zu.

Wir leben zudem in einer Gesellschaft, die nicht nur beständig altert, sondern zusätzlich einen ungesunden Lebenswandel führt. Risikofaktoren, die einen hohen Anteil der Alzheimer-Erkrankungen bedingen sollen wie Hypertonus, Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, körperliche und geistige Inaktivität etc., sind feste Bestandteile und Resultate der modernen Lebensführung und sorgen auch in Zukunft für immer mehr Demenzkranke. Neben der AD nehmen auch die vaskulär bedingten Demenzen zu, welche ebenfalls Folge oben genannter Risikofaktoren sind und mittlerweile die zweithäufigste Ursache für den kognitiven Abbau darstellen. Andere Faktoren sind genetisch prädisponiert. Dazu gehört das Apo-E4-Allel, weibliches Geschlecht (Frauen erkranken zweimal häufiger als Männer bei jedoch längerer Lebenserwartung) und der Risikofaktor „Alter“ an sich. All diese Faktoren entziehen sich einer äußeren Beeinflussung.

Viele verschiedene Diagnosen (Proteinopathien, Frontotemporale Degeneration, M. Parkinson, etc.) münden in einer Demenz, diese kann allerdings auch sekundäre Folge verschiedener anderer Ursachen sein. Z.B. können Autoimmune Prozesse zu dementiellen Symptomen führen (zerebrale Vaskulitiden, Hashimoto-Enzephalitis), ebenso eine Liquorzirkulationsstörung (Demenz mit Gangstörung und Inkontinenz als typische Trias bei NPH). Beeinflussbar ist jedoch kaum eine dieser Ursachen (Ausnahmen: Hypovitaminose, Exsikkose, Hypoglykämie etc.). Demenzerkrankungen im Rahmen einer Mikroangiopathie sowie infolge von strategischen Schlaganfällen stellen mittlerweile eine ebenso häufige Ursache dar wie degenerativ geprägte Arten und werden unter dem weit gestecktem Überbegriff der vaskulären Demenzen zusammengefasst. Bei diesem Demenztyp ergibt sich ein buntes Bild hinsichtlich unterschiedlicher Ausprägungsgrade, zeitlicher Verläufe sowie der klinischen Erscheinung der Erkrankung, die alle individuell von der jeweiligen vaskulären Pathologie der Patienten abhängig sind. Davon abgrenzbar und in sich einheitlicher zeigen sich die Demenzen mit Lewy - Körperchen. Von dieser Form der Erkrankung kann bei 15-20% der Demenzpatienten ausgegangen werden, wobei die Diagnose meist auf dem klinischen Bild sowie dem fluktuierenden aber schnellen Progress der Erkrankung basiert.

Demenz-Diagnostik

Die Säulen, auf denen die aktuelle Demenzdiagnostik ruht, sind die Klinischen Diagnosekriterien für die ‚wahrscheinliche‘ und ‚mögliche‘ Alzheimer-Demenz (AD) nach NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 1984) und basieren auf einer sorgfältigen Eigen- und Fremdanamnese, sowie auf den Ergebnissen von demenzorientierten neuropsychologischen Testverfahren. Eine Bildgebung mittels cCT oder cMRT [Abb.1] dient differentialdiagnostisch dem Ausschluss anderer Grunderkrankungen bzw. der Detektion hinweisgebender Strukturveränderungen, wie zum Beispiel hippocampale Atrophien als typischen AD-Befund. Durch eine zusätzliche, zu Beginn der Erkrankung meist unauffällige, körperlich-neurologische Untersuchung und durch unauffälliges oder allenfalls verlangsamtes EEG [Abb.2] (ansonsten EEG zum Ausschluss eines non-konvulsiven Status oder CJD-typischer periodischer bi- und triphasischer Komplexe) ergibt sich dann die Diagnose ‚Verdacht auf Alzheimer Demenz‘. Eine sichere Diagnose kann letztendlich aber allein histopathologisch gestellt werden, was - wenn überhaupt - postmortal geschieht. So drängen neue alternative diagnostische Parameter mit möglichst hoher Aussagekraft in den Vordergrund, wie auch die Liquorbiomarker.

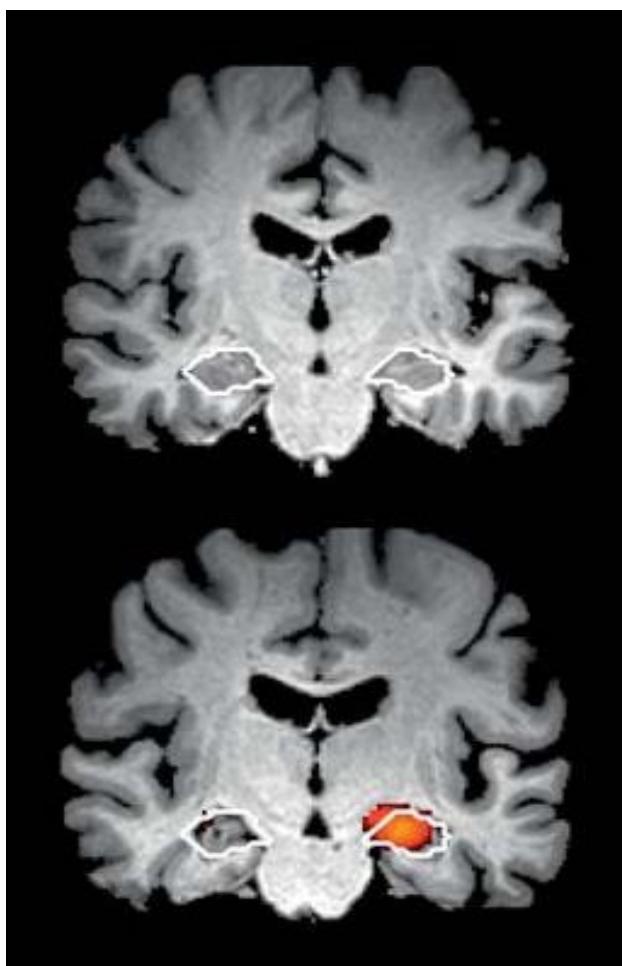


Abb.1 Oben: Hirnsubstanz einer gesunden 76-jährigen Frau. Der Hippokampus wurde vom Computer automatisch detektiert (weiße Kontur). Hier zeigt sich keine Verminderung der grauen Substanz. Unten: Hirnsubstanz einer 80-jährigen Patientin mit einer frühen AD. Die volumetrische Analyse ergibt eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im Bereich des Hippokampus (in Farbe). (EB 2012)

Abb.2: 10 Sekunden EEG eines gesunden älteren Probanden (oben) und eines Alzheimer Patienten (unten), im Stuhl sitzend mit geschlossenen Augen. Das EEG-Profil des dementen Patienten zeigt eine reduzierte alpha-Aktivität. (van der Hiele 2007)



Leitlinien der DGN - S3 - Leitlinie Demenzen

Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) haben unter Einbindung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft diese Leitlinie einheitlich publiziert (Deuschl G, Maier W 2009). Darin wurden gemeinschaftlich evidenzbasierte wissenschaftliche und klinische Standards der einzelnen Gesellschaften und Verbände übergreifend festgeschrieben. Hinsichtlich der Neurodegenerationsmarker wird dort folgendes empfohlen:

„In der Erstdiagnostik einer Demenz sollte die Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchgeführt werden, wenn sich dafür Hinweise aus der

Anamnese, dem körperlichem Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben.“ (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, Empfehlung Nr.14, S.17)

„Die Liquordiagnostik kann auch Hinweise für nichtdegenerative Demenzursachen geben, bei denen Anamnese, körperlicher Befund und übrige technische Zusatzdiagnostik keine pathologischen Befunde zeigen. Wenn eine Liquordiagnostik bei Demenz durchgeführt wird, sollen die Parameter des Liquorgrundprofils untersucht werden.“ (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, Empfehlung Nr.15, S.17)

Dabei werden als klinisch relevant die Proteine A β 42, T-Tau und P-Tau erachtet. Die Kombination dieser Marker in der Abgrenzbarkeit der AD Patienten von Gesunden wird mit einer Sensitivität von 86-92% und einer Spezifität von 89% angegeben. Für eine Demenzdifferentialdiagnose und als Verlaufsmarker liegt aktuell keine Empfehlung vor.

„Die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik unterstützt im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen dementieller Syndrome.“ (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, Empfehlung Nr.16, S.17)

„Die kombinierte Bestimmung der Parameter beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid-1-42 und Phospho-Tau ist der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen und wird empfohlen.“ (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, Empfehlung Nr.17, S.17)

„Die differenzialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker innerhalb der Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen und in Abgrenzung zur vaskulären Demenz ist nicht ausreichend.“ (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, Empfehlung Nr.18, S.17)

Demenzformen

Alzheimer-Demenz

Laut ICD-10-Definition (WHO, Dilling H et al. 2008) ist die AD eine primär degenerative zerebrale Erkrankung unklarer Ätiologie bei charakteristischen neuropathologischen Merkmalen, wie z.B. senile Plaques, NFB und zunehmender Atrophie. Zuerst betroffen sind der entorhinale Kortex und der Hippokampus, was mit zunehmender Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentration einhergeht. Es treten Defizite erst in der zeitlichen, dann auch der räumlichen Orientierung auf. Die Erkrankten verlegen Dinge, erinnern Namen nicht mehr, Alltagstätigkeiten fallen schwer und der sonst lange bekannte Heimweg fällt ihnen nicht mehr ein. Anfänglich können die Patienten diese Defizite noch gut maskieren, man spricht von der sogenannten „Fassade“. Mit Hilfe von Floskeln versuchen die Betroffenen ihre Unzulänglichkeiten zu überspielen und fallen so zunächst nicht als kognitiv eingeschränkt auf. Diese frühe Symptomatik wird oft einer gesellschaftlich akzeptierten Altersvergesslichkeit zugesprochen und die Patienten suchen in diesem frühen Stadium nur äußerst selten den Arzt auf.

Pathophysiologisch finden sich Proteinaggregate in Form sogenannter extrazellulärer seniler Plaques, hauptsächlich bestehend aus Amyloid-Protein-Ablagerungen, sowie zu intrazellulären neurofibrillären Bündeln formierte Tau-Aggregate.

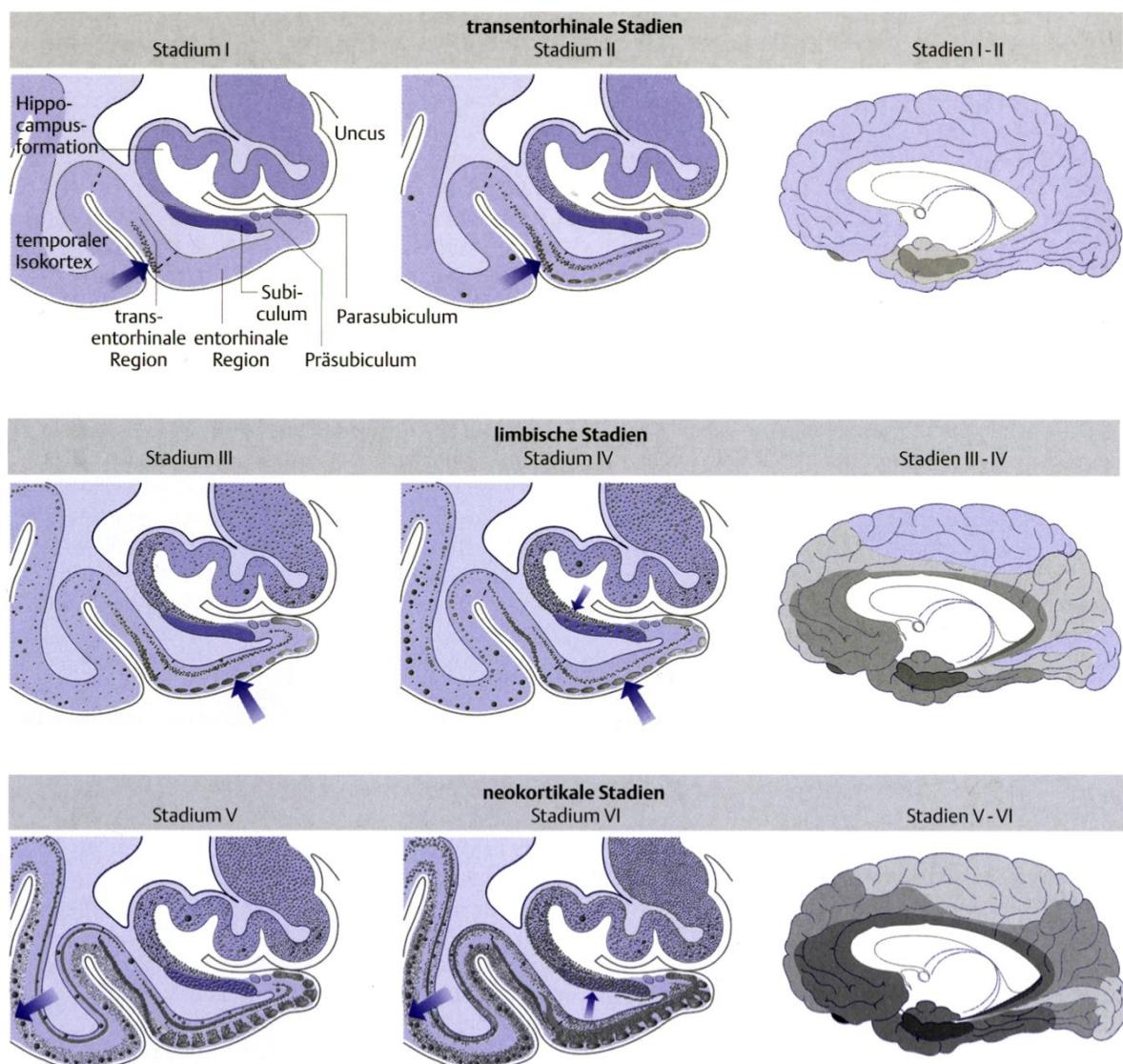
Der Meynert-Basalkern produziert den Neurotransmitter Acetylcholin. Ist er betroffen, so sinkt die Produktion dieses Botenstoffes, welcher maßgeblich in die synaptische Kommunikation involviert ist. Als Folge verkümmern bedingt durch die reduzierte transmittervermittelte Ansprechbarkeit auch noch gesunde Areale und der degenerative Abbauprozess schreitet weiter fort. Ist das limbische System hiervon betroffen, so ergänzen Verhaltensauffälligkeiten das klinische Bild. Der Patient wirkt wesensverändert, zeigt Affektlabilität und Enthemmungen bis hin zu aggressiven Durchbrüchen. Dadurch kann der Umgang mit den Betroffenen für die Angehörigen deutlich erschwert sein. In der Bildgebung zeigt sich in den fortgeschrittenen Stadien eine deutliche, durch die allgemeine Atrophie bedingte Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume. Der pathologische Progress zieht schließlich über die Schläfenlappen hinaus bis zum Neokortex (Braak und Braak 1991, siehe Abb 3), was zu einem endgültigen Verlust der Alltagskompetenzen führt. Menschlichen Grundbedürfnissen, wie Ernährung, ausreichende Hydratation, Ausscheidung und Hygienemaßnahmen können die Erkrankten ohne fremde Hilfe nicht mehr nachkommen. Der Verlust von Kontinenz und motorischen Funktionen mit der Konsequenz von Sturzgefahren erhöht zusätzlich den pflegerischen Aufwand und erfordert eine

kontinuierliche Betreuung. Nach Diagnosestellung dauert dieser Prozess durchschnittlich 7-10 Jahre. AD ist keine Erkrankung, die sich nur auf alte Menschen beschränkt, sie wird in der Altersgruppe 65 plus jedoch am häufigsten diagnostiziert. Der Anstieg der Prävalenz korreliert hierbei deutlich mit dem Zugewinn an Lebensjahren. Bei den 70 bis 74 Jährigen liegt das Erkrankungsrisiko noch um 3,2% bei Männern und 3,7% bei Frauen, ab 90 ist bereits jeder Dritte von der AD betroffen (29,6% Männer, 45,1% Frauen), (Bickel 2000).

Der jüngste beschriebene Patient erkrankte dagegen im Alter von 27 Jahren und starb mit 33. Auch die zuerst beschriebene AD-Patientin Auguste Deter war nur 50 Jahre alt (Alzheimer 1907) und würde heute als Typ des „early onset“ gelten (< 65. Lebensjahr), welcher bei raschem Progress und vielfältigerer Störung höherer kortikaler Funktionen mit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet ist. In Deutschland erkranken 6000 Menschen unter 65 Jahren an solch einer frühen Form der Alzheimer-Erkrankung und erhalten die Diagnose mitten im Berufsleben (Bickel 2012). Gerade für sie wäre eine möglichst frühe Diagnose mit anschließend sofortiger Therapie prognostisch von großer Bedeutung; in der Regel erfolgt diese jedoch erst bei deutlichen Symptomen - zu einem Zeitpunkt, zu dem bereits jegliche Interventionen zu spät und die Symptome nur noch eingeschränkt beeinflussbar sind. Die Erkrankung AD ist nicht kurativ beherrschbar, man kann die Progression jedoch verzögern und den Verlauf mildern. So wirken sich körperliche Bewegung, ein fest strukturierter Alltag und auch Medikamente positiv aus. Sie zielen auf die Neurotransmitter Glutamat und Acetylcholin, die bei der AD in eine Imbalance geraten sind. Memantine wirken neuroprotektiv durch einen Antagonismus-Effekt an NMDA-Rezeptoren. Dadurch kann man in einem gewissen Rahmen die geistige Aktivität erhalten und die Patienten meistern ihren Alltag kompetenter und mit weniger benötigter Unterstützung. Acetylcholinesterasehemmer wie Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin sorgen durch eine Reduktion des Abbaus von Acetylcholin für eine erhöhte Verfügbarkeit dieses Transmitters. Wie bereits ausgeführt, spielt dieser eine tragende Rolle in der neuronalen Kommunikation und ist bei der AD vermindert. Große Hoffnungen ruhen auf monoklonalen Antikörpern wie beispielsweise Solanezumab, Bapineuzumab oder Gantenerumab. Sie zielen direkt auf Beta-Amyloid und befinden sich momentan in klinischen Testphasen, um möglicherweise bereits in frühen Erkrankungsstadien sowie bei hereditär vorbelasteten Patienten einen Nutzen zu erzielen. Amyloid-Plaques beginnen schon Jahre vor Symptombeginn zu akkumulieren, wobei der Krankheitsbeginn initial mittels kognitiver Kompensation noch ausgeglichen werden kann,

bis letztendlich eine Progredienz in eine Demenz erfolgt. Hier befindet sich der therapeutische Ansatz des gezielten und rechtzeitigen Einsatzes von entsprechend Amyloid-affinen Antikörpern, von denen erhofft wird, eine Progredienz aufhalten zu können. Diese zum einen genannte rein symptomatische Medikation sowie die neu aufkommenden, möglicherweise kausaleren Therapieansätze können ihre Wirkung umso besser entfalten, je früher sie zum Einsatz kommen. Ein rechtzeitiges Erkennen und frühes Diagnostizieren betroffener Personen ist hierfür essentiell. Denn gerade durch die Inkurabilität von Demenzen ist es umso wichtiger, dass Patienten von diesen zur Verfügung stehenden Therapieansätzen so früh wie möglich profitieren, um erste Symptome hinauszögern und eine rasche Progredienz zu verhindern.

Abb. 3 Einteilung der Alzheimer-Stadien (Braak und Braak 1991)



Lewy-Body-Demenz (LBD)

Die Demenz mit Lewy Körperchen ist eine Erkrankung, welche einen Gesamtanteil von 15-20% mit hoher Dunkelziffer an den Demenzen aufweist. Man geht davon aus, dass wahrscheinlich viele Betroffene fehldiagnostiziert werden, als an AD erkrankt, an vaskulärer Demenz oder auch Parkinondemenz. Das liegt daran, dass das Wissen über die Erkrankung LBD noch nicht weit verbreitet ist und sich die Symptome zwischen diesen Demenzformen überschneiden können bzw. sich nicht genau nur einer zuordnen lassen.

Zudem basiert die Diagnostik bei dieser Form der Demenz insbesondere auf dem heterogenen klinischen Bild, da die LBD - typische Pathologie (die namensgebenden Lewy-Körperchen) nur postmortal bzw. mittels Biopsie sicher nachgewiesen werden kann. Bei diesen Körperchen handelt es sich um runde intrazelluläre Proteinaggregate, bestehend aus α -Synuclein, Ubiquitin und Neurofilamenten, welche erstmals als solche 1965 von Duffy und Tennyson beschrieben worden sind. Histochemisch lassen sie sich mittels einer α -Synuclein Färbung nachweisen.

Beim Morbus Parkinson finden sie sich in den Neuronen der Substantia nigra, bei der LBD hingegen lassen sie sich ubiquitär auch im Hirnstamm sowie im Neokortex nachweisen. Die Diagnose muss jedoch ohne einen invasiven Eingriff auskommen und stützt sich auf die „klinisch-diagnostischen Konsensuskriterien“ (McKeith et al. 2005). Darin wird die LBD als Form der Demenz beschrieben, die mit zunächst gut erhaltenener Gedächtnisfunktion einhergeht, bei jedoch bereits verlangsamten Denken sowie bestehenden Einschränkungen in der Alltagskompetenz durch exekutive und visokonstruktive Defizite. Sind diese Symptome in Kombination mit einem der sogenannten Kernmerkmale wie Fluktuation der Aufmerksamkeit und Wachheit, frühen visuellen Halluzinationen und Parkinson-Symptomen vorhanden, dann gilt die Diagnose LBD als **möglich**. Sind nur oben genannte Kernmerkmale vorhanden bei zusätzlichem Auftreten von LBD-hinweisenden Merkmalen wie REM-Schlafstörungen (aufrecht erhaltener Muskeltonus im Schlaf mit lebhaften Ausagieren des Geträumten), Neuroleptika-Überempfindlichkeitsreaktionen und verminderter Aufnahme des Dopamintransporters in den Basalganglien (darstellbar mittels SPECT oder PET), so gilt die Diagnose LBD als **wahrscheinlich**.

Die Patienten stürzen früh und häufig; autonome Dysfunktionen inklusive durch orthostatischer Hypotension bedingte Synkopen können hierfür als ursächlich angesehen werden. Vigilanz und Kognition sind deutlichen Fluktuationen unterworfen, was ein

Hauptkriterium in der Abgrenzung zur AD darstellt, ebenso wie die visuellen Halluzinationen und auch die visokonstruktiven Defizite. Letztere können mittels gezielter neuropsychologischer Testverfahren nachgewiesen werden (z.B. Uhrentest). Allgemein gilt, dass bei der AD mehr die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen im Vordergrund stehen, bei der LBD hingegen eher früh auftretende Bewegungsstörungen, Halluzinationen und die Fluktuation der kognitiven Defizite. Bei 70% der Erkrankten treten motorische Störungen auf; dazu gehören Bewegungsstörungen mit schlurfendem Gangbild, Steifheit, fehlendem Mitschwingen der Arme und erhöhter Wendeschrittanzahl. Kommt dann noch ein Tremor hinzu, liegt zunächst die Verdachtsdiagnose einer Parkinsonerkrankung nahe. Treten innerhalb eines Jahres nach Symptombeginn kognitive Einbußen auf, so spricht das jedoch eher für eine LBD. Ein nach 12 Monaten erfolgender Abbau der Gedächtnisleistung wäre entsprechend der „1-Jahres-Regel“ (McKeith et al. 2005) dagegen eher im Rahmen einer Parkinson-Demenz zu werten, zumal es bei dieser Erkrankung im Verlauf ebenfalls zu Halluzinationen kommen kann.

Therapeutisch gibt es auch hier keinen kausalen Ansatz; Acetylcholinesterase-Hemmer wie Donepezil und Galantamin stellen eine mögliche medikamentöse Option dar, L-Dopa kann als Therapieversuch bei führenden motorischen parkinsonoiden Beschwerden gegeben werden. Vorsicht geboten ist bei der Verordnung von typischen Neuroleptika. Eine Gabe dieser Substanzen kann insbesondere beim Auftreten von beängstigenden Halluzinationen indiziert erscheinen. Diese beinhalten häufig negativ geprägte Szenen mit Menschen oder Tieren (Soldaten aus Kriegserinnerungen, Mäuse etc.) und ziehen oft Angst- und Erregungszustände, Wahnvorstellungen, Apathie oder Depressionen nach sich. Als Komplikation können bei einer Neuroleptika-Überempfindlichkeitsreaktion Blässe und Schwankungen des Blutdruckes, Bewegungsstörungen bis zur Akinese, Bewusstseinseintrübung, Hypersalivation, Hyperhidrosis sowie eine Vigilanzminderung (McKeith et al. 1992) auftreten. In diesen Fällen sollte man insbesondere auf das bei Halluzinationen gern verabreichte Haldoperidol verzichten und eher auf das atypische Neuroleptika Clozapin zurückgreifen (S3-Leitlinie „Demenzen“ Kurzversion 2009, S.31 Empfehlung 51).

Vaskuläre Demenz und Multiinfarktdemenz

Diese sehr heterogenen Gruppen können gemäß der NINDS-AIREN-Kriterien (Roman et al. 1993) in eine wahrscheinlich vaskuläre Demenz, eine zerebrovaskuläre Erkrankung sowie eine Mischformen aus beiden unterschieden werden. Für eine Demenz spricht hierbei eine Vielfalt unterschiedlich stark ausgeprägter Symptome (je nach Befallsmuster) wie Störungen von Gedächtnis, Orientierung, Aufmerksamkeit, Praxie, visuell-räumlicher Fähigkeiten, motorischer Kontrolle, Abstraktionsvermögen und Urteilsvermögen. Andere systemische oder ZNS-organische Erkrankungen müssen im Vorfeld ausgeschlossen werden, genau wie eine schwere Aphasie anderer Genese, Delir, Psychosen oder andersgeartete Störungen, die eine genaue neuropsychologische Testung beeinträchtigen können. Die Ursache für oben angeführte Beeinträchtigungen ist in Durchblutungsstörungen oder fokalen strategischen Schlaganfällen zu finden. Der zeitliche Verlauf dieser Demenzerkrankung weicht von dem der anderen ab; es zeigen sich sowohl Stagnation statt Progredienz, als auch mögliche Verbesserungen oder schlagartige Einbußen der kognitiven Störungen. Dies ist durch das Ausmaß einzelner ischämischer Insulte und ihrer Residuen bedingt, welche entweder schlagartig zu Symptomen führen (inklusive anschließender Kompensationsprozesse), oder aber allmählich durch Schäden im Marklager Beeinträchtigungen entstehen können.

Das Gedächtnis ist bei vaskulärer Demenz im Gegensatz zur AD zunächst weniger betroffen. Es stehen Aufmerksamkeits- und Orientierungsdefizite im Vordergrund, gegebenenfalls gemeinsam mit zusammenhangloser, verwirrt wirkender Sprachproduktion. Durch Läsionen im Marklager werden neuronale Bahnen versehrt, was auch motorischen Defizite und Inkontinenz nach sich ziehen kann. Therapeutisch wäre hierbei von Belang, die der vaskulären Belastung zugrunde liegenden Risikofaktoren zu detektieren und zu minimieren, um einen weiteren Progress zu verhindern. Dabei spielen hauptsächlich die typischen arteriosklerotischen Noxen wie arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen und koronare Gefäßerkrankungen, Übergewicht, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Alkoholabusus und Zigarettenkonsum eine Rolle. Neben medikamentöser Intervention (Statine als Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall, suffiziente orale Antikoagulation entsprechend des CHA₂DS₂-VASc-Score und Blutzucker-Einstellung, Gabe von Antihypertonika etc.) ist hier auch eine Lifestyle Modifikation im Sinne von aktiver Bewegung, gesunder Ernährung, Verzicht auf Zigaretten und Alkoholkonsum sinnvoll. Bei Verschlüssen größerer zuführender Gefäße ist neben engmaschiger Kontrolle derer

Progredienz oft auch eine invasive Behandlung von Karotisstenosen mittels Karotis-Stenting oder Endarteriektomie nötig.

In der Übergruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen zählt dies zu den Makroangiopathien mit thrombembolischen Verschlüssen bzw. Stenosen von größeren Gefäßen (A. carotis interna, Aa. cerebri anteriores/ mediae/ posteriores, Wasserscheidengebiete) mit ausgedehnten Defekten je nach Lokalisation. Man unterscheidet die Makroangiopathien von den Mikroangiopathien, welche eher die Basalganglien, periventrikulär das Marklager, den Thalamus etc. betreffen und kleinere aber strategische Infarkte nach sich ziehen. Nützliches diagnostisches Hilfsmittel ist hier die Bildgebung, welche SAE, Lakunen, ischämische Insulte jeden Alters und thrombembolische Verschlüsse nachweisen kann.

Der Liquor cerebrospinalis

Hierbei handelt es sich um eine extrazelluläre Flüssigkeit, welche das Gehirn und das Rückenmark umgibt und vor Erschütterungen schützt. Der Liquor ist auch beteiligt an Stoffwechselprozessen des ZNS, wobei er viele biochemische Komponenten während dieser dynamischen Prozesse aufnehmen kann und anschließend diese in seiner Zusammensetzung widerspiegelt. Beispielsweise deutet eine Erhöhung der intrathekalen Eiweiße eine akute Entzündung an, genauso wie eine Pleozytose von über 4 Zellen/ μ l im Liquor, der normalerweise bedingt durch die Bluthirnschranke eine zellarme Flüssigkeit ist. Eine Bestimmung von Immunglobulinen, Lactat, Glucose und ggf. Antikörpern im Liquor ermöglicht eine weitere Eingrenzung der Diagnose, die Zuhilfenahme von Quotienten von Albumin, IgG oder IgM im Vergleich mit den Konzentrationen dieser Werte im Serum ist mittlerweile klinischer Usus. Lenkt man den Fokus auf die sogenannten Demenzmarker, spiegeln diese degenerative Prozesse wider, wobei hier spezielle Konstellationen auf eine bestimmte Demenzform hinweisen können. In den letzten Jahren ist auf diesem Feld viel an Forschung erfolgt. Neben dem als neuronaler Destruktionsmarker bekannten Tau konnte ein Überwiegen des Amyloidpeptids 1-42 dem Entstehen seniler Plaques zugeordnet werden. Die Wertigkeit von anderen Proteinen, wie Transthyretin, aber auch Enzymen, wie beispielsweise die der BACE-1 oder Neuronenspezifischer Enolase (NSE), wurden ebenfalls umfangreich betrachtet.

In der laborchemischen Alzheimerdiagnostik finden die Proteine T-Tau, P-Tau, A β 1-40 und 1-42 sowie deren Quotient (ratio) besondere Berücksichtigung. Als eine für AD typische Konstellation gewertet wird eine T- und P-Tau-Erhöhung und A β 42-Abnahme, die insbesondere in kombinierter Form von den aktuellen Demenz-Leitlinien zu diagnostischen Zwecken empfohlen werden.

Amyloid-Peptide

Das Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) wird auf Chromosom 21 codiert und kommt ubiquitär im Organismus als transmembrales Glyko-Protein vor. Gebildet wird es sowohl im neuronalen Golgi-Apparat, im Endoplasmatischen Retikulum als auch in den Astrozyten. Es dient der extrazellulären Kommunikation, die genaue physiologische Funktion ist jedoch noch unklar. APP ist ein 110-130 kDa schweres Peptid und besteht aus 695-770 Aminosäuren, welche als Hauptkomponente 4 kDa große Amyloid- β -Peptide aufweisen, die beim Abbau von Sekretasen abgespalten werden. Extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen gibt es zum einen in einer nicht-toxischen diffusen Form, zum anderen akkumuliert zu senilen Plaques, die sich schon viele Jahre vor Erkrankungsbeginn als zerebrale Auflagerungen im Gehirn von Demenzpatienten nachweisen lassen. Genetische Mutationen können zu einem früheren Ausbruch der Erkrankung führen, so zeigen sich bei der Trisomie 21 gehäuft frühe Erkrankungsfälle. Bei der familiären Form der AD bzw. bei einer early-onset-AD finden sich Mutationen der Gene proteolytischer Enzymkomplexe, welche auf den Chromosomen 1 (Präsenilin 2) und 14 (Präsenilin 1) codiert werden. Der physiologische Spleißprozess mittels α - und γ -Sekretasen mit dem Endprodukt Peptid p3 wird ersetzt durch eine Fehlprozessierung über γ - und β -Sekretasen. Der gängigen Vorstellung zufolge führen Mutationen des APP-Gens als auch der spaltenden Enzymkomplexe dazu, dass die korrekten Schnittstellen nicht mehr wahrgenommen werden. So spleißt die β -Sekretase ein 99 Aminosäuren langes Peptid vom APP, von dem wiederum die γ -Sekretase 40 und 42 Aminosäuren lange Amyloid-Peptide abspaltet. Das Produkt dieser fehlerhaften Proteolyse ist neurotoxisch und neigt zur Autoaggregation. Die α -Sekretase schneidet APP dichter an der Membran und es entsteht kein neurotoxisches Abbauprodukt. Alzheimer-Patienten zeigen eine erhöhte Konzentration der β -Sekretase, was diese Protease auch zum Ziel pharmakologischer Ansätze in Form selektiver Inhibitoren deklariert. Ein Ungleichgewicht zwischen Produktions- und Abbauprozessen führt letztlich zum Entstehen extrazellulärer

$\text{A}\beta_{42}$ -Oligomer-Ablagerungen, die für die AD pathognomonischen „senilen Plaques“ bilden. Diese wirken neurotoxisch und inflammatorisch; ihre zunehmende Verbreitung korreliert mit dem Progress des dementiellen Abbaus.

$\beta\text{APP} \rightarrow$ Präsenilin 1 & 2 \rightarrow α - und γ -Sekretase \rightarrow Peptid p3

$\beta\text{APP} \rightarrow$ Präsenilin 1 & 2 \rightarrow α - und β -Sekretase \rightarrow $\text{A}\beta_{1-40}, \text{A}\beta_{1-42}$

Vererbbarer genetischer Ursachen führen jedoch nur in seltenen Fällen zu den 10-15% der familiären AD-Formen und erhöhen das Risiko, an frühen und aggressiveren Verläufen zu erkranken. Ebenfalls in diesem Zusammenhang zu erwähnen ist das Apolipoprotein E. Das Gen existiert auf Chromosom 19 in den Allelformen E2, E3 und E4 und wird für das Auftreten einer late-onset AD verantwortlich gemacht: beim Vorliegen eines E4-Allels erhöht sich das AD Risiko um das 1,9fache [Prävalenz 13%], bei homozygotem Vorliegen sogar auf ein 11,2 faches Risiko [Prävalenz 2%] (Slooter et al. 1998).

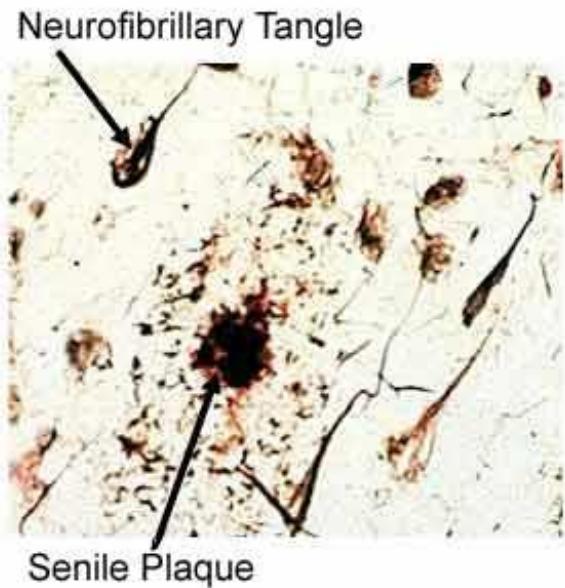
Tau-Protein

Das Tau-Protein wurde erstmals (Weingarten et al. 1975) beschrieben als ein wesentlicher Bestandteil der Mikrotubuli im Zytoskelett von Neuronen. Vorrangig dient es der Stabilisierung der Zelle sowie dem axonalen Transport zytoplasmatischer Vesikel und Zellorganellen. Das codierende Gen ist auf Chromosom 17 lokalisiert. Durch alternatives Splicen der mRNA können im adulten Gehirn 6 verschiedene Isoformen entstehen, die sich aus 352-441 Aminosäuren und 3 oder 4 Mikrotubuli-Binde-Domänen zusammensetzen.

Veränderungen am Tau-Protein werden durch posttranskriptionale Glykosylierung, Degradation und Phosphorylierung herbeigeführt, wobei ein ausbalanciertes Wechselspiel zwischen phosphorylierenden Proteinkinasen und dephosphorylierenden Phosphatasen vorliegen sollte. Ist das Gleichgewicht zwischen beiden Enzymen gestört, so findet sich beispielsweise im Fall der Alzheimer Demenz ein pathologisch erhöhter Phosphorylierungsgrad von 6-8 Mol Phosphat statt physiologischen 2-3 Mol pro Tau-Molekül. Als Folge von Strukturänderungen kann die Transport- sowie Stabilisierungsfunktion des Proteins nicht aufrechterhalten werden. Anstatt sich an die Mikrotubuli des Zytoskelettes anzulagern, kumuliert Tau in paarig helikalen Filamenten

(PHF). Es büßt Eigenschaften wie seine Löslichkeit ein, wodurch die Gewährleistung essentieller Transportprozesse innerhalb der Zelle nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Das intrazelluläre mikrotubuläre Zytoskelett ist ähnlich einem Schienensystem aufgebaut, auf dem Vesikel und Zellorganellen einerseits mittels Kinesin in Richtung Peripherie und Axon, andererseits mittels Dynein Richtung Zellkern transportiert werden. Bei einer Fehl- und Überexprimierung von Tau wird der gerichtete periphere Transport gehemmt und Zellorganellen und Metabolite kumulieren im Zellzentrum, was zu einem Versorgungsungleichgewicht und schließlich zum Erliegen des Zellstoffwechsels führt. Diese Tau-Aggregate führen zu einem neuronalen Abbau. Erkrankungen mit intrazellulären neurofibrillären Bündeln dieser pathologischen Tau-Aggregate nennt man „Tauopathien“, sie weisen untereinander verschiedene Strukturen der Tau-Bündel auf.

Abb. 4 Pathophysiologie Alzheimer: senile Plaques und NFT (www.drmcdougall.com 2004)



Literatur bisher

In den letzten Jahren haben sich bereits einige Publikationen mit dem Thema der Wertigkeit von Liquormarkern in der Demenzdiagnostik beschäftigt.

Ziel dieser Studien war, über Bildgebung und neuropsychologische Testung hinaus eine weitere Säule der frühen Demenzdiagnostik zu erschließen und dahingehend entsprechende

Liquormarker auf Veränderungen bei einer vorliegenden neurodegenerativen Erkrankung hin zu untersuchen. Da gerade diese Veränderungen bereits in sehr frühen Stadien und sogar noch vor Symptombeginn vorzufinden sind, ergibt sich hieraus die Möglichkeit des oben empfohlenen frühzeitigen Therapiebeginns mit konsekutivem Hinausschieben der Erkrankung.

Der Ansatz, diese Liquormarker zum Gegenstand Diagnostik-orientierter Studien zu machen, ist folglich sinnvoll.

Übereinstimmend kommen die bereits vorliegenden Arbeiten zu dem Schluss, dass die Proteine β -Amyloid 1-40/1-42, T-Tau und P-Tau eine wichtige Rolle in der differentialdiagnostischen Abgrenzung bestimmter Demenzformen spielen und dass bestimmte Konzentrationsveränderungen dieser Liquorproteine mit nachgewiesener Signifikanz pathologische Veränderungen im Gehirn anzeigen.

Genauer gesagt, hat man mit dem Protein A β 1-42 bereits einen sensitiven Marker finden können, welcher eine AD von anderen Demenzformen abgrenzen lässt. So finden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen bei AD niedrigere A β 42-Konzentrationen als bei anderen Demenzen (Mollenhauer et al. 2011, Formichi et al. 2006, Slats et al. 2010, DeMeyer et al. 2010).

Das Tau-Protein an sich spielt in der Differentialdiagnostik noch eine eher untergeordnete Rolle. Eine übermäßige Konzentrationserhöhung auf Werte über 1400 pg/ml lassen sich vornehmlich bei Prionerkrankungen finden, Werte > 450 pg/ml sind für die AD bekannt (Pauwels et al. 2009, Hampel et al. 2010, Formichi et al. 2006).

Eine Erhöhung des P-Taus wird ebenfalls beschrieben (Mitchell et al. 2009, Hennemann et al. 2009).

Die Kombination der Liquormarker in Form untereinander gebildeter Quotienten ergab in den erfolgten Studien sinnvolle Konstellationen, die sich mit hoher Sensitivität als geeignet erwiesen, um einzelne Demenzformen mittels Liquorpunktion nachzuweisen.

Dass ein Zusammenhang zwischen degenerativen Prozessen im Gehirn und Konzentrationsveränderungen bestimmter Liquor-Proteine besteht ist mittlerweile durch diverse Studien belegt worden und wurde bereits als Empfehlung in den Demenzleitlinien berücksichtigt (S. 16).

Tabelle 1 - Übersicht der Demenzmarker in der Literatur

Liquor-marker	Diagnose	cut-off (pg/ml)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Autor	Kontrolle	Kommentar
T-Tau	MCI (166)	> 100	AD vs. Kontrol- len 78	AD vs. Kontrol -len 83	Hertze J 2010	Depres-sion (29) Gesunde (38)	MCI-Pat. mit niedrigem Aß42 und hohen Tau- Leveln haben ein erhöhtes AD- Risiko
T-Tau	MCI (195)	> 93	keine Angabe		Okon-kwo OC 2011	keine	Patientengruppe mit erniedrigtem Aß = 41%; Pat. mit Aß & Tau abnorm → 50% Übergang in AD; insbes. abnormes Aß Zeichen Abbau
T-Tau	MCI→AD (422)	> 334,2	68	93	Diniz BS 2008	Kontrol- len (429)	AD-Entwickl. bei MCI vorhersagbar, wenn Aß42 erniedrigt, T-/P-Tau erhöht
T-Tau	MCI → AD		82	87	Pauwels EK 2009	keine	Tau nutzt der Detektion einer sich entwickelnden AD
T-Tau	MCI (750) AD (529)	> 320	86	56	Matts-son N 2009	Gesunde (304)	nach 2 Jahren haben 271 MCI-Pat. AD entw.; T-Tau>als bei MCI-Pat. ohne Progression
T-Tau	MCI (192) milde AD (100)	93	69,6	92,3	Shaw LM 2009	Gesunde (114)	Aß ist im Vergleich zu T-/P-Tau der sensitivere

	Autopsie- gesicherte AD (56)						Marker
T-Tau	frühe AD (269) milde AD (468) fortgeschr. AD 495)		keine Angabe	<i>Stefani A 2006</i>	Patienten mit depressiver Pseudo-demenz (151)	Anstieg korreliert mit zunehmender kognitiver Einschränkung	
T-Tau	1 Jahr AD (100) 2 Jahre AD (45)	693+/- 301 663+/- 308	k.A.	<i>Buchhave P 2009</i>	Gesunde (34)	AD: Konzentration 60% > Kontrollen, nach 2 Jahren weiterer Anstieg + 16%, Kontrollen: stabile Tau-Werte	
T-Tau	AD (131)	195	92	89	<i>Sunderland T 2003</i>	Gesunde (72)	T-Tau AD > Gesunde
T-Tau	AD (2287)		80,8	89,1	<i>Formichi P 2006</i>	Gesunde (1384)	T-Tau trennt AD von Kontrollen mit guter Sens. & Spez.; Abgrenzung von anderen Demenzen nur niedrige Spez., Kombi + ratios kann diese erhöhen
T-Tau	AD (49)		keine Angabe	<i>Snider BJ 2009</i>	keine		Progression der Demenz ist schneller bei erniedrigtem Aß42, erhöhtem T-/P-Tau; prognost.

						von Nutzen zwecks Therapie	
T-Tau	AD, andere Dem. Psych.KH ges = 219		AD vs. Gesund 88 80	Ibach B 2006	Gesunde		
T-Tau	AD (33) ARCD * (20) *alcohol rel. cogn.disor der		AD vs. Kon 93,9 AD vs. ARCD 87,9	AD vs. Kon 96 AD vs. ARCD 95	Kapaki E 2005	Gesunde (50)	der kombinierte Gebrauch von Tau & Aß42 vermag AD von Demenzen durch chron. Alkohol-Abusus zu trennen
T-Tau	AD NPH	300	AD vs. Kontrollen 91 95,8 AD vs. NPH 92,5 77,8	Kapaki EN 2007	Gesunde	erhöht in AD > NPH > Kontrollen, in Kombination mit P-Tau geeignet für DD AD vs. NPH	
T-Tau	AD, CJD LBD, FTD Vaskul. D.		AD vs. DLB: 73 AD vs. FTD: 74 AD vs. VaD: 73 AD vs. CJD: 91	AD vs. DLB: 90 AD vs. FTD: 74 AD vs. VaD: 86 AD vs. CJD: 98	van Harten AC 2011	keine	erhöht bei CJD > AD > DLB/ FTD/ VaD
T-Tau	AD FTD LBD	AD vs. Gesund + 300%	> 50 Studien Sensitivität & Spezifität 80-90%	Hampel H 2010	Gesunde	P-Tau eignet sich für die DD AD - FTD sowie AD - DLB; P- & T-Tau sind das "Herzstück" der AD-Biomarker und	

						validiert durch viele große multizentrische Studien
T-Tau	DLB (34)		AD vs. LBD/andere Demenzen 85 -95%	<i>Kasuga, K. 2010</i>	AD (31), andere Demenze n (21)	für DD von DLB vs. AD/andere Dem. am besten Kombination Aß42, P-/T-Tau & alpha- Synuclein Konz. Tau AD < LBD
T-Tau	CJD (18)	1200	88	89	<i>Gloeckn er SF 2008</i>	Gesunde (19)
T-Tau	Meta- Analyse 1999-2008 prospektiv er Studien		82	87	<i>Monge- Argilés JA 2010</i>	die alleinige Änderung eines Liquorproteins ist sehr sensitiv für die DD von MCI Pat., welche eine AD entw. werden und solchen, die stabil bleiben
P-Tau	MCI (195)	> 23	keine Angabe	<i>Okonkw o OC 2011</i>	keine	Patientengruppe mit erniedrigtem Aß = 41% bzw. Pat. mit Aß & Tau abnorm = 50% Übergang in AD; insbes. abnormes Aß = Zeichen Abbau

P-Tau	AD	> 65	AD vs. Gesund >85 91 AD vs. LBD >85 68 AD vs. FTD >85 79	<i>Scheurich A 2009</i>	neurolog. Patienten (MS, Ischämie, PNP, Epilepsie)	P-Tau eignet sich zum Trennen von AD und Gesunden sowie von AD und anderen neurolog. Pat. und ist unabhängig von Alter, Geschlecht & kognitivem Status
P-Tau	AD (94)	> 51	AD vs. Gesund >85 91 AD vs. LBD >85 68 AD vs. FTD >85 79	<i>Hertze J 2010</i>	MCI (166) Depression (29) Gesunde (38)	MCI-Pat. mit niedrigem Aß42 und hohen Tau Leveln haben ein erhöhtes AD-Risiko
P-Tau	AD (49)		AD vs. Kontrollen 46	AD vs. Kontrollen 94 <i>Snider, BJ 2009</i>	keine	Progression der Demenz ist schneller bei erniedrigtem Aß42, erhöhtem T-/P-Tau; prognost. von Nutzen zwecks Therapie
P-Tau	AD 251		61,8	93,4 <i>Formichi P 2006</i>	Gesunde (122)	Marker trennen AD - Gesunde mit guter Sensitivität & Spezifität; Abgrenzung von anderen Demenzen nur niedrige Spezif., Kombin./ratio kann Spezif. erhöhen

P-Tau	AD (31) MCI (25)	AD 77,6 AD vs. andere Demenzen 71,6 MCI 79,6 MCI	vs. 87,9 77,8 vs. 83,9 vs. AD 65,3	Gesund Hennem an WJ 2009	Gesunde (19)	erhöhte P-Tau Werte gingen einher mit hippocampaler Atrophie, schlechter Gedächtnisleistung → assoz. mit Progression der Erkrankung	
P-Tau	MCI (750) AD (529)	> 52	84	47	Matts- son N 2009	Gesunde (304)	nach 2 Jahren haben 271 MCI-Pat. AD entwickelt; hier T- Tau > als bei MCI- Pat. ohne Progression
P-Tau	AD* (68) MCI (57) (* = post mortem)		AD 94 MCI 100		De Meyer G 2010	Gesunde	Aß42 und P-Tau nutzen der Detektion einer sich entwickelnden AD
P-Tau	mild AD (100) MCI (192) Autopsie AD (56)	23	67,9	73,1	Shaw LM 2009	Gesunde (114)	Aß ist im Vergleich zu T-/P-Tau der sensitivere Marker
P-Tau	AD vs. andere Demenzen (1892) & vs. MCI (388)		AD vs. Gesund 88 80 AD vs. psych. KH 80 77	Mitchell AJ 2009	AD vs. Gesund (2300), MCI vs. Gesund (447)	P-Tau eignet sich nicht zur DD AD - andere Demenzen, jedoch gut zur DD AD- Gesund	
P-Tau	AD andere Dem. Psych.Kh		AD vs. NPH 88,7 86,7	Ibach B 2006	Gesunde		

P-Tau	AD, CJD LBD, FTD Vaskul. D.		AD 79 AD 88	vs. 83 vs. 78	FTD 83 VaD 78	<i>van Harten AC 2011</i>	keine	erhöht bei AD > DLB, nicht FTD&VaD
P-Tau	AD NPH	AD vs. NPH 47,4	88,7	86,7		<i>Kapaki EN 2007</i>	Gesunde	erhöhtes P-Tau nur bei AD gut für DD AD vs. NPH
P-Tau	DLB (34)		AD vs. LBD/andere Demenzen 85 -95%		<i>Kasuga K 2010</i>	AD (31), andere Demen- zen (21)		für DD von DLB vs. AD/andere Dem. am besten Kombination Aß42, P-/T-Tau & alpha- Synuclein Konz. Tau AD < LBD
P-Tau	Meta- Analyse 1999-2008 prospektiv er Studien		82	87		<i>Monge- Argilés JA 2010</i>		die alleinige Änderung eines Liquorproteins ist sehr sensitiv für die DD von MCI Pat. welche eine AD entwickeln werden und solchen, die stabil bleiben
Aß1-40	DLB (21)	0,954	81	71	<i>Bibl M 2006</i>	AD (23) PDD (21)		Aß40 ermöglicht DD DLB - PDD
Aß1-40	AD (82) DLB (44)		AD 97	vs. Kontrollen 83	<i>Mollenh auer B 2011</i>	gesunde Kontrol- len (71)		Aß40 DLB < Kontrolle
Aß1-42	Gesunde (105)	< 192	96	k.A.	<i>Schott JM 2010</i>	keine		gesunde Ältere mit Aß42 < 192pg/ml & erhöhtem T-/P- Tau neigen zu

							signifikant verstärkter hippokampaler & globaler Atrophie
Aβ1-42	MCI (83)		keine Angabe	Zetter- berg H 2007	Gesunde (17)		MCI → AD bei 17 Pat. nach 2 Jahren, bei denen A β 42 < stabil MCI Pat., A β 42 MCI stabiler Pat. entsprach dem gesunder Kontrollen
Aβ1-42	MCI (195)	< 192	keine Angabe	Okonk- wo OC 2011	keine		Patientengruppe mit A β erniedrigt = 41%; Pat. mit A β & Tau abnorm = 50% Übergang in AD; insbes. Abnormes A β Zeichen Abbau
Aβ1-42	MCI → AD (422)	240 + 118*Tau	68	93	Diniz BS 2008	Kontrol- len (429)	AD-Entwicklung bei MCI vorhersagbar, wenn A β 42 erniedrigt und T-/P- Tau erhöht
Aβ1-42	MCI (750) AD (529)	< 482	79	65	Matts- son N 2009	Gesunde (304)	nach 2 Jahren haben 271 MCI-Pat. AD entw.; i. V. war deren A β 42 < als bei MCI-Pat. ohne Progression
Aβ1-42	MCI (34) AD (35)		PET Scan Untersuchung	Chételat G 2010	gesunde Ältere (94)		Globale & regionale Atrophie korreliert mit Amyloidbelastung;

							aggregiertes Aß → verantwortl.für Atrophien → frühe anti- amyloide Therapie sinnvoll
Aß1-42	mild AD (100) MCI (192) Autopsie- ges. AD (56)	192	96,4	76,9	<i>Shaw LM 2009</i>	Gesunde (114)	Aß ist im Vergleich zu T-/P-Tau der sensitivere Marker
Aß1-42	AD* (68) *post mortem gesichert MCI (57)		94 (64 AD erkannt) 100 MCI → AD	k.A.	<i>De Meyer G 2010</i>	Gesunde	Aß42 und P-Tau nutzen der Detektion einer sich entwickelnden AD
Aß1-42	frühe AD (336) milde AD (366) fortgeschr. AD (361)		keine Angabe		<i>Stefani A 2006</i>	Patienten mit depress- siver Pseudo- demenz (867)	Vor Klinik bereits erniedrigte Werte, kein Zusammenhang mit Progression
Aß1-42	1 Jahr AD (100) 2 Jahre AD (45)	275+/- 103 288+/- 103	k.A.		<i>Buch- have P 2009</i>	4 Jahre Gesunde (34)	AD Konzentration 50% < Gesunde, hier keine signifikante Änderung der Werte nach 4 J.
Aß1-42	AD (131)	444	92	89	<i>Sunder- land T 2003</i>	Gesunde (72)	Aß42 AD < Kontrolle

Aβ1-42	AD 688		84,6	89,8	<i>Formichi P 2006</i>	Gesunde (477)	Marker trennen AD von Kontrollen mit guter Sensitivität & Spezifität; Abgrenzung von anderen Demenzen nur niedrige Spezif., Kombin. + ratio kann Spezif.erhöhen
Aβ1-42	AD (49)	< 411	keine Angabe		<i>Snider BJ 2009</i>	keine	Die Aussage erniedrigten Aß ist signifikanter als Tau-Werte bei der Vorhersage kognitiven Abbaus
Aβ1-42	AD		>85	>85	<i>Slats D 2010</i>	Gesunde	
Aβ1-42	AD (33) ARCD * (20) *alcohol rel. cogn.disor der		AD vs. Gesund 69,7 88 AD vs. ARCD 84 80		<i>Kapaki E 2005</i>	Gesunde (50)	der kombinierte Gebrauch von Tau & Aß42 vermag AD von Demenzen durch chron. Alkoholabusus zu trennen
Aβ1-40		4200	61	78			AD < NPH/ LBD < Kontrollen
Aβ1-42	AD (23) NPH (13) DLB (23) CJD (18) DLB (23)	<590	83		<i>Gloeckner, S.F. 2008</i>	gesunde Kontrol- len (19)	DLB < AD < NPH < Kontrollen

Aβ ratio	FTD (10)	1,3	87	72			
Aβ1-42	DLB (34)		AD vs. LBD/andere Demenzen 85 -95%	<i>Kasuga, K 2010</i>	AD (31) andere Demenz- en (21)	für DD von DLB vs. AD/andere Dem. am besten Kombination A β 42, P-/T-Tau & alpha-Synuclein, Konz. Tau AD < LBD	
Aβ1-42	PD (109)		k.A.	<i>Alves G 2010</i>	AD (20) Gesunde (36)	A β 42 Abnahme bei PD < AD, Zs.hang zw. Ausbildung PDD unter A β -Reduktion	
Aβ1-42	PD (45)	< 192	keine Angabe	<i>Side-rowf A 2010</i>	keine	erniedrigtes A β 42 bei PD spricht für verstärkten kogn. Abbau (A β 42 < 192 pg/ml ≈ -5,85 Punkte DRS-2) T-/P-Tau eignet sich nicht	
Aβ1-42	Meta-Analyse 1999-2008 prospektiver Studien		82	87	<i>Monge-Argilés JA 2010</i>	die alleinige Änderung eines Liquorproteins ist sehr sensitiv für die DD von MCI Pat. welche eine AD entw. werden und solchen, die stabil bleiben	

Aβ1-42 + T-Tau	MCI (137)		75,38	94,82	Hansson O 2006	Gesunde (39)	nach 4-6 Jahren entw. von 137 MCI-Pat. 57 eine AD, Assoz. abnormen Liquors mit Progression von MCI in AD ist stärker als z.B. bei ApoE/Alter/Bildung etc.
Aβ1-42 + T-Tau	AD MCI	< 50 Jahre Tau < 300; > 70 Jahre Tau > 500	Aβ42 AD -50% erniedrigt 80 90 Tau AD +300% erhöht 80 90 Tau+Aβ42 AD vs. Gesund 85 86	Hampel H 2008	A β → 20 Studien ca. 2000 Pat.+Ges. Tau → 50 Studien ca 5000 Pat.+Ges.	Tau ist erhöht bei MCI, A β 42 & Tau detektieren vorklinische AD sowie solche MCI-Pat., welche eine AD entwickeln werden	
Aβ1-42 + T-Tau	AD ApoE4 positiv AD ApoE4 negativ		Kombination Aβ42 + Tau AD vs. Gesund 75,38 94,82	Kandi-malla RJ 2011	Gesunde	ApoE4 pos. A β 42 (328pg/ml) < ApoE4 neg. (367pg/ml), ApoE4 pos. Tau (511pg/ml) > ApoE4 neg. (503pg/ml)	
Aβ1-42 + P-Tau	MCI → AD		> 80	> 80	Pauwels EK 2009	keine	A β 42 in der Kombination mit P-Tau nutzt der Detektion einer sich entwickelnden AD
Aβ1-42 + T-Tau + P-Tau	AD (51) MCI (99)		Kombi aller Marker AD vs. Gesund 93 93,3 MCI vs. Gesund 81,8 66	Zhang D 2011	Gesunde (52)	Diagnosestellung erfolgte in Kombination mit MRT & FDG-PET	

Aβ1-42 + T-Tau + P-Tau	AD (177)	keine Angabe	<i>van der Vlies AE 2009</i>	keine	3 Patientengruppen; die mit niedrigem A β und sehr hohen Tau -Werten war schlechteste Gruppe in neuropsychol. Testungen
Aβ1-42 + T-Tau + P-Tau	AD	Aβ < 500, P-Tau > 60, Tau < 70 Jahre > 450, Tau > 70 Jahre > 600	Kombination aller Marker 85 Humpel C 2011	keine	bisherige AD-Diagnostik der Liquormarker mittels ELISA zwar hohe Sens&Spezif., jedoch Bedarf an neuen Analysen&Markern
Aβ1-42 + T-Tau + P-Tau	Demenz* (100) *Autopsie- befund	alle 3 Marker Demenz vs. Gesund 86 89 Tau + Aβ42 AD vs. Gesund 90 89 P-Tau + Aβ42 AD vs. Gesund 80 93	<i>Engel- borghs S 2008</i>	Gesunde (100)	entsprechend des Liquorbefundes wären 4 von 6 Autopsie-AD Pat. zu Lebzeiten richtig diagnostiziert worden und 3 von 3 anderer Demenz-Pat.
P-Tau/ Aβ42	AD (79)	91,6 85,8	<i>Tapiola T 2009</i>	andere Demenz-en (29) andere neurol. Pat. (15)	ratio soll dem Erkennen AD-spezif. Pathologien vor Auftritt erster Symptome dienen

Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, den Nutzen von Liquormarkern in der Demenz-Differentialdiagnostik in einem klinischen Setting (Demenzabklärung in einer Universitätsklinik) zu untersuchen, sowie die Standardbiomarker im Vergleich bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern zu betrachten. Absicht war, die Trennschärfe der Demenzmarker bezüglich einzelner, mit dementiellen Symptomen einhergehender Erkrankungen untereinander, als auch die Abgrenzbarkeit dieser von der AD zu prüfen. Hierbei soll die Liquoranalyse eine möglichst frühe Diagnose erlauben. Abgesehen davon ist eine genaue Abgrenzung der einzelnen Demenzformen untereinander ebenso von Bedeutung, um sinnvolle und individuell abgestimmte Therapien beginnen zu können.

Es werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Liquormarkerprofile bei AD, LBD und MP - bestehen statistisch signifikante Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede?
2. Was ergibt eine Analyse vorhandener und neuer Quotienten in der Abgrenzung von LBD zu AD und MP? **[1 und 2: siehe Publikation I]**
3. Wie verhalten sich die Liquormarkerprofile bei AD, VD und Schlaganfall - und welche Fehlerquellen in der Interpretation der Ergebnisse kommen vor?
4. Welche Rolle spielt p-tau bei der Abgrenzbarkeit von AD?
5. Inwiefern beeinflusst ein ischämischer Insult das Liquorprofil? **[3, 4 und 5: siehe Publikation II]**

II. Material und Methoden

Die verwendeten Daten stammen von Liquorpunktionen neurologischer Patienten der Universitätsklinik Göttingen, die zu diagnostischen Zwecken im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder ambulant in der Demenzsprechstunde erfolgt sind.

Für die Analyse dieser Daten wurde ein Zeitfenster gewählt, aus dem alle Liquoruntersuchungen betrachtet und zur Auswertung herangezogen wurden. Diese Spanne bezog sich auf die laborchemische Analyse von Proben zwischen dem 01.01.2005 bis zu dem 31.12.2010. Auswahlkriterium war ein messbares Testergebnis von T-Tau (in der Regel Werte über dem Detektionslimit von 75 pg/ml), sodass alle Patienten erfasst wurden, die im oben genannten Zeitraum auf Veränderungen der Tau-Konzentrationen untersucht worden sind. Hierbei wurde in fast allen Fällen eine gleichzeitige Bestimmung der A β 42 Werte angefordert, die von P-Tau oder A β 40 zur Quotientenbildung hingegen nicht immer. Wenn vorhanden, flossen diese Werte jedoch auch mit in die Datenanalyse ein, was einen Ausschluss der ab diesem Zeitpunkt gemessenen A β 1-40 Werte sowie der Quotienten erforderte.

Sonstige Messtechnik und Geräte des Labors haben sich in dem genannten Zeitraum nicht verändert. Werte aus artifiziell blutigen Liquorproben wurden bei der Datenerhebung selektiert und von einer weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Die Liquorproben wurden umgehend nach Entnahme dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Klinik gesandt und anschließend verarbeitet.

Die Studie wurde dem Ethikkomitee der Universitätsmedizin Göttingen am 06.07.2010 vorgelegt und in der Sitzung vom 22.07.2010 bewilligt (Antragsnummer 16/7/10).

Mit dem positiven Votum konnten insgesamt die Daten von 348 Patienten erhoben werden, welche den oben genannten Kriterien entsprachen. Von allen Patienten wurden aus dem Krankenhaus-Informationssystem „Xserv“ die Arztbriefe bezogen, welche den stationären Aufenthalt mit der erfolgten Lumbalpunktion beinhalteten. Die 348 Liquorproben und die dazugehörigen Arztbriefe wurden zur Auswertung herangezogen. Zum Erstellen der Datenbank sowie zur darauffolgenden statistischen Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics 18 und 19 benutzt. Die in der Datenbank berücksichtigten Variablen waren nebst der mittels Zahlencode anonymisierten Patienten beschreibende Parameter wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung (wenn ermittelbar in Monaten), als auch klinische

Parameter wie Hauptdiagnose (MCI, AD, FTD, LBD, NPH, CJD, vaskuläre Demenz, Schlaganfall, M. Parkinson und atypische Parkinsonoide, Depression, Epilepsie, MS, Pseudodemenz, Enzephalitis), Nebendiagnosen, kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hypothyreose, rezidivierende Thrombosen, Zigarettenkonsum) und Bildgebungsbefunde (cMRT). Neuropsychologische Testergebnisse (MMST, DemTect, ZOPS) und symptomorientierte Angaben der vordergründigsten Beeinträchtigungen der Patienten (Kurzzeitgedächtnis-/Konzentrationsstörungen, Orientierungsstörungen, Gangstörung, Fallneigung, Tremor, Inkontinenz, Paresen, Myoklonien, Ataxie, Apraxie, Dysarthrie, Bettlägerigkeit, Halluzinationen, Pyramidenbahnzeichen) fanden ebenfalls Berücksichtigung. Aus diesen Angaben heraus ließ sich zum einen die Hauptdiagnose verifizieren als auch im Anschluss eine zusätzliche Einteilung in die Schwere der Erkrankung vornehmen, gemäß dem gewonnenen Gesamteindruck. Hier ermöglichte die Zusammenschau der Befunde aus neuropsychologischer Testung mit den zusätzlich im Arztbrief beschriebenen Symptomen eine Einteilung der einzelnen Patienten hinsichtlich ihres individuellen Pflegebedarfs. Hierbei wurde unterschieden in Stufe 0 (keine Angabe möglich), Stufe 1 (Patient ist selbstständig), Stufe 2 (Pflegebedarf vorhanden), Stufe 3 (Patient lebt im Heim), Stufe 4 (Patient ist schwerer Pflegefall) bis Stufe 5 (Patient ist verstorben). Diese vorgenommene Einteilung sollte einer weiteren Stratifikation der Patientengruppen dienlich sein, betreffs Schwere der Erkrankung, Klinik, Alter und Liquorprofil.

Die so erhobenen Befunde und Kenntnisse zu den einzelnen Patienten wurden weiter ausgewertet, die Daten mit den vorhandenen Liquormarkern korreliert und eventuell bestehende Zusammenhängen zwischen Schwere der Erkrankung und Ausmaß pathologischer Wertigkeiten der Liquorproteine analysiert.

Initial wurde mit der vollständig erhobenen Datenbank eine Analyse der einzelnen Liquormarker im Vergleich der Hauptdiagnosen untereinander durchgeführt. Hierbei wurden die einzelnen neurologischen Erkrankungen mit kognitive Einschränkungen zunächst verschiedenen Gruppen zugeordnet: degenerativ (MCI, AD, MP, FTD, LBD, CJD, NPH), vaskulär (vaskuläre Demenz, Schlaganfallpatienten), entzündlich (Enzephalitiden) und andere (Depression, Epilepsie, MS) und anschließend untereinander bezüglich der einzelnen Liquormarker verglichen.

III. Ergebnisse

Publikation I

In der ersten Studie konzentrierten wir uns auf den Nachweis, dass eine Demenz mit Lewy-Körperchen neurochemisch von einer AD als auch von einer Parkinson-Demenz abgrenzbar ist, was oftmals - wie bereits vorher beschrieben - mittels rein klinischer Aspekte nicht ohne Weiteres gelingt.

Zunächst fanden sich Veränderungen im Liquorprofil bei AD Patienten hinsichtlich der deutlich erhöhten P-Tau Werte (72 pg/ml), welche insbesondere mithilfe der erniedrigten A β 42-Konzentrationen und des herkömmlichen A β -ratios eine deutliche Abgrenzung zu den anderen betrachteten Diagnosegruppen (LBD und MP) erlaubten. Erhöhte T-Tau Werte fanden sich vorrangig bei deutlicher Krankheitsprogression. Hier zeigten sich Parallelen zu den LBD Patienten, bei denen sich mäßig erhöhte T-Tau bei deutlich erniedrigten A β 42 Werten fanden. Zusammengefasst lassen sich bezüglich der einzelnen Marker folgende Reihenfolgen anhand der Mittelwerte der Gruppen festlegen:

T-Tau AD > LBD > MP;

P-Tau AD > LBD > MP

A β 42 LBD < AD < MP

A β -ratio AD < LBD = MP

Die Parkinson-Patienten zeigten kaum Auffälligkeiten im Liquor, sodass sie als Kontrollgruppe gut abgrenzbar waren, sowohl von den LBD als auch den AD Patienten. Insbesondere die Tatsache, dass zwischen den beiden hier betrachteten α -Synucleinopathien LBD und MP rein klinisch oft nur mühsam unterschieden werden kann und es hier oft zu deutlichen Überschneidungen kommt, ist die gefundene Abgrenzbarkeit mittels der Demenzmarker diagnostisch sehr interessant. Die weitere Unterteilung der einzelnen Diagnosegruppen in einzelne Stadien des Krankheitsverlaufes zeigte jedoch auch, dass die LBD Patienten zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt zwar bereits unter charakteristischen Symptomen litten, jedoch aber einen noch unauffälligen Liquorbefund aufwiesen. Bei fortgeschrittenener Erkrankung bei insgesamt 35 Patienten zeigte sich eine deutliche abnehmende Tendenz insbesondere des A β 42, inklusive eines deutlichen

Zusammenhangen mit der Zunahme des Schweregrades. Folglich korrelierte hier die Progression der Erkrankung mit insbesondere diesem Marker.

Die klinische rasche Progredienz der LBD scheint jedoch letztendlich diagnostisch ausschlaggebend zu sein, Kontrolluntersuchungen des Liquors im Verlauf könnten jedoch eine A β 42 Abnahme und somit in Zusammenschau der Klinik den Verdacht auf LBD unterstützen. Als weiteres diagnostisches Mittel berechneten wir zudem neue Quotienten der Liquormarker, von denen sich 2 als besonders vielversprechend erwiesen: A β 42/T-Tau und A β 42/P-Tau.

Im Folgenden wird die genaue Konstellation der Biomarker innerhalb der einzelnen Gruppen beschrieben:

Bei der LBD (n=35) zeigte sich T-Tau leicht erhöht (MW 352 pg/ml), ebenso P-Tau (MW 66 pg/ml) bei deutlich erniedrigtem A β 42 (MW 413 pg/ml) und einem A β ratio von 1,1.

Die AD Gruppe (n=48) wies deutlich erhöhte T-Tau Werte auf (MW 515 pg/ml), ebenso P-Tau (MW 74 pg/ml) bei noch normalem A β 42 (MW 571 pg/ml) und niedrigem ratio (0,99).

Bei den Parkinson-Patienten (n=37) waren alle Werte in der Norm; T-Tau MW 176 pg/ml, P-Tau 52 pg/ml, A β 42 682 pg/ml, ratio 1,05. Es zeigte sich die Möglichkeit der Abgrenzung der LBD von MP mithilfe von T-Tau (MW LBD 344 pg/ml > MW MP 218 pg/ml, p=0.002) als auch A β 42 (MW LBD 413 pg/ml < MW MP 673 pg/ml, p<0.001). Eine Unterscheidung von LBD und AD ist ebenfalls signifikant mittels A β 42 möglich (MW LBD < MW AD 570 pg/ml, p=0.023).

Die Unterteilung der Diagnosegruppen hinsichtlich ihres Progresses in Erkrankungsstadien wies im Falle der LBD darauf hin, dass mit Zunahme des Schweregrades der Symptomatik eine Zunahme von Auffälligkeiten im Liquorprofil einherging. So zeigten die 3 Patienten im Anfangsstadium der LBD noch grenznormale Werte, im Verlauf fiel jedoch insbesondere A β 42 stark ab. In Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung könnte man mithilfe dieses Peptids einen aussagekräftigen Verlaufsmarker haben. Im Vergleich mit den AD-Patienten findet sich solch eine Entwicklung nicht, hier zeigen sich vielmehr T- und P-Tau als die Proteine, die im Verlauf am stärksten von der Norm abweichen.

Gilt es LBD von MP abzugrenzen, so zeigt sich eine Bestimmung der Liquormarker hierfür als geeignet, da beim MP keine pathologischen Werte fanden, insbesondere im Gegensatz zur mittleren bis fortgeschrittenen LBD.

Ebenfalls von den anderen abgehoben werden konnte der MP mittels der Kombination A β 42/T-Tau ($p<0,001$). Bei diesem neuen ratio ergab sich ein MW von 5,1; bei AD hingegen war es 2,5, bei der LBD 2,2.

Als andere vielversprechende Kombination empfahl sich A β 42/P-Tau ($p=0,002$) hinsichtlich der Differenzierung AD (12,5) und LBD (7,4).

Zusammenfassend ergab sich die Erkenntnis, dass die Bestimmung der Demenzmarker im Liquor eine Hilfestellung in der Differentialdiagnose der drei untersuchten Demenzformen sein kann.

Publikation II

Die Schwerpunkte der zweiten Arbeit lagen bei der Abgrenzung degenerativer (MCI, AD) von vaskulären und ischämischen Prozessen (VaD, Schlaganfall). Ausschlaggebend für diesen Ansatz war die Detektion deutlich erhöhter T-Tau Werte sowohl bei AD als auch nach einem ischämischen Ereignis in der Auswertung der Datenbank (Abb. 5). Einen Einfluss vorliegender vaskulärer Pathologien auf die Liquormarker bei einer Demenzuntersuchung ist demnach zu berücksichtigen und von großer Relevanz.

Ein Schlaganfall kann inapparent bleiben, kann kognitive Kompensationsprozesse beginnender Demenzen schmälern, bei bestehenden vaskulären zerebralen Vorschädigungen (SAE, andere alte Infarkte) kognitive Einbußen triggern, aber auch den Beginn einer drohenden AD-Erkrankung zeitlich vorziehen. Er ist als solcher folglich dringlich abzugrenzen und zu erkennen. Entsprechend frühe neuropsychologische Detektion von Patienten mit plötzlich auftretenden und eher betont exekutiven Dysfunktionen - oft infolge von apoplektischen Ereignissen - profitieren von neurologischer Frührehabilitation und zeigen oftmals eine Regredienz.

Die genauere Analyse der Liquormarker nach ischämischem Insult ergab zunächst die Notwendigkeit der Unterteilung der Schlaganfallpatienten entsprechend der Größe des vom Insult betroffenen Areals sowie des zeitlichen Zusammenhangs mit der Liquorentnahme. So ergaben sich die kleinsten T-Tau Werte bei lokal stark limitierten Ischämien wie beispielsweise der Pons (144 pg/ml und 121 pg/ml) und der höchste Wert 1 Monat nach Media-Territorialinfarkt (1300 pg/ml). Berücksichtigt man den zeitlichen Verlauf, so fand sich folgende Reihenfolge: Tau Mittelwert 986 pg/ml im Fall von großen betroffenen Gebieten im

subakutem Stadium (<1Monat, n=3), gefolgt von T-Tau-Werten in der akuten Phase dieser großen Areale (n=4, MW Tau = 510 pg/ml).

Erhöhte Tau-Werte bei kleinen Infarktzenen ließen sich eher feststellen, wenn auch hier ein subakutes Stadium vorlag (n=1, tau = 493 pg/ml); waren sie noch relative frisch, war Tau normal (n=2, MW 132.5 pg/ml). Im Vergleich zu T-Tau bei der AD Gruppe (MW 391 pg/ml, SA 232 pg/ml) zeigten sich deutliche Überschneidungen im Liquorprofil. Tau als neuronaler Destruktionsmarker ist demnach nach Schlaganfallereignissen typischerweise erhöht und braucht je nach Infarktgröße möglicherweise Monate, um sich wieder zu normalisieren.

3 Patienten erlitten einen Apoplex bei bereits vorbestehender AD und zeigten hierunter die höchsten T-Tau-Werte mit MW 637 pg/ml, gefolgt von den AD Patienten mit MW 515 pg/ml und dicht dahinter die Patienten mit akutem bzw. subakutem Schlaganfall (MW 491 pg/ml). Alle Tau Werte anderer Diagnosen lassen sich darunter anordnen, angeführt von LBD mit MW 344 pg/ml. Besteht hingegen eine reine vaskuläre Demenz ohne Akutereignis im Vorfeld, zeigte sich Tau kaum erhöht.

A β 42 gilt als ein Demenzmarker, welcher schon lange vor Auftreten dementieller Symptome bei einem zukünftigen AD Patienten als erniedrigt gilt. Solche Werte von A β 42 fanden sich erst bei dem Vollbild einer AD (MW 570 pg/ml), welche jedoch noch deutlich unterschritten wurden, wenn ein ischämischer Insult hinzukam (MW 485 pg/ml). Im Falle unserer Daten und anhand des hauptsächlich aus der Demenzambulanz stammenden Patientenklientel, welches eine Demenzabklärung bei ersten z.T. subjektiven kognitiven Defiziten erhielt, waren jene im AD-Anfangsstadium Stadium MCI weitestgehend unauffällig – abgesehen von den bereits leicht erhöhten P-Tau Werten (MW 65 pg/ml). Bei einem Progress in Richtung Vollbild einer AD stieg P-Tau an (74 pg/ml). Betrachtete man die vaskulären Diagnosen fanden sich bei VaD mittelhohe P-Tau Werte (58 pg/ml) und beim Schlaganfall leicht erhöhte Werte (62 pg/ml). Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich hierbei nicht.

Insgesamt erscheinen erhöhte T-Tau Parameter hinsichtlich einer möglichen Demenzdiagnostik nach ischämischem Insult als nicht verwendbar und sollten je nach Defektgröße mit ausreichend zeitlichem Abstand (evtl. Monate) erneut gemessen werden. Der Nachweis einer AD erscheint als nicht möglich, wenn zusätzlich in der Bildgebung akute oder subakute Ischämien sichtbar sind. Liegt hingegen nur eine vaskuläre Komponente vor (SAE etc.) so erklärt dies nicht eine Tau-Erhöhung, eine AD Erkrankung zusätzlich ist wahrscheinlich.

Abb. 5: T-Tau-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen

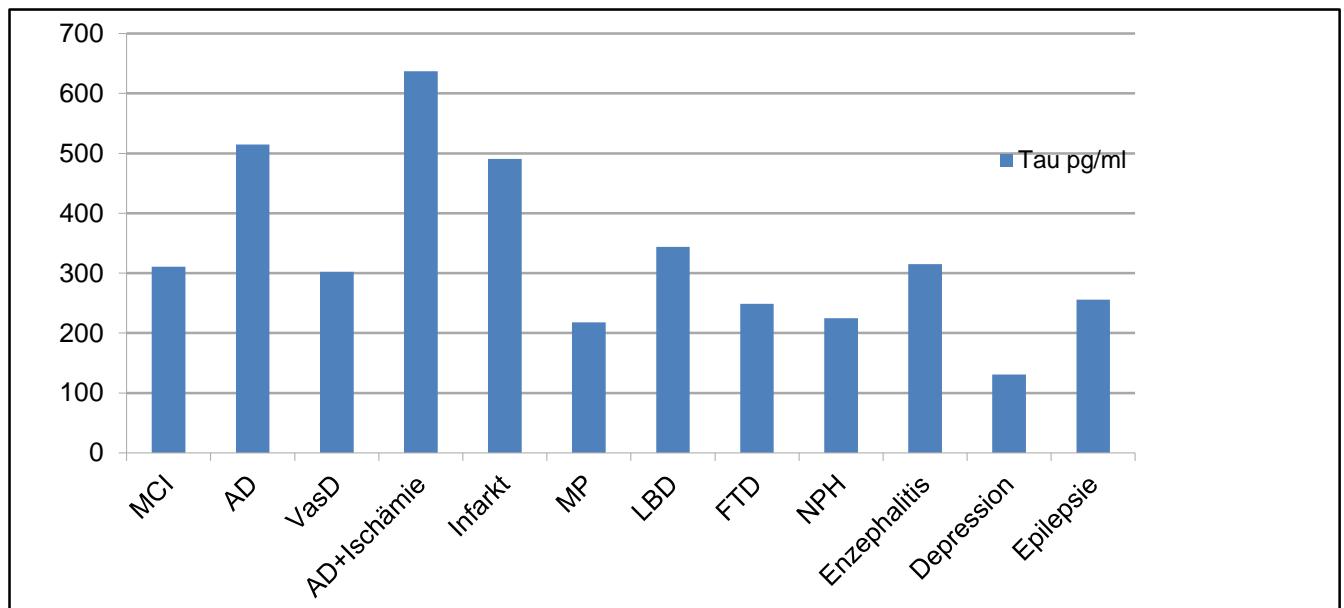


Abb. 6: P-Tau-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen

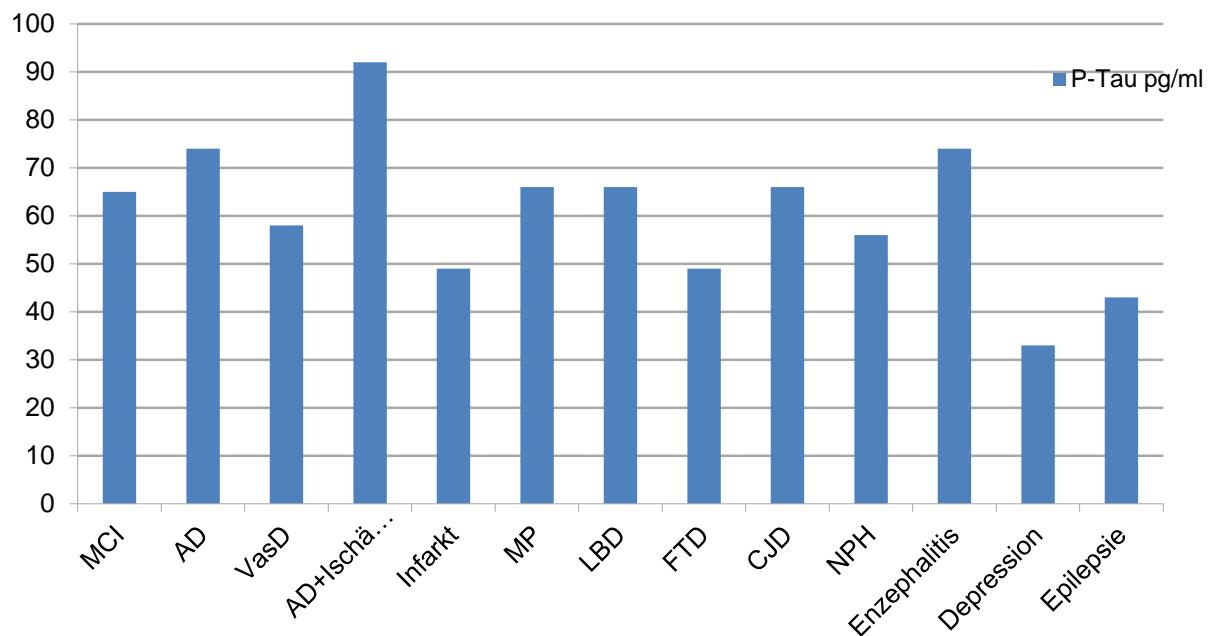


Abb. 7: A β 1-42-Konzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen

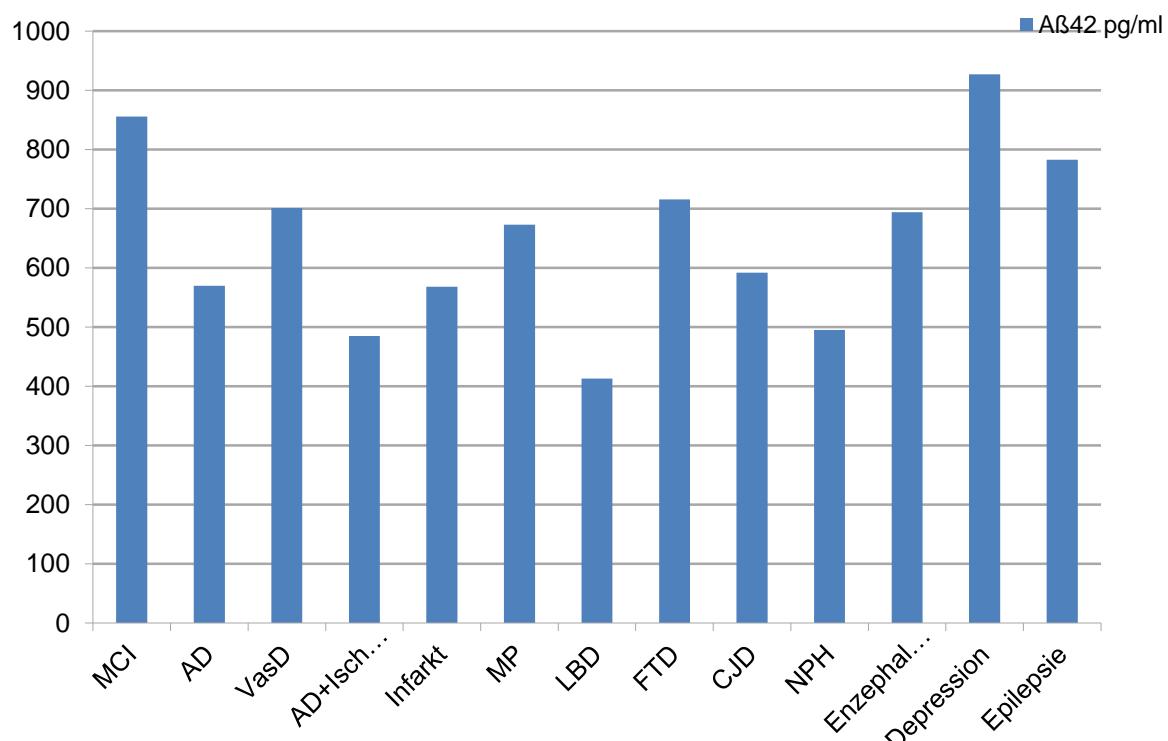
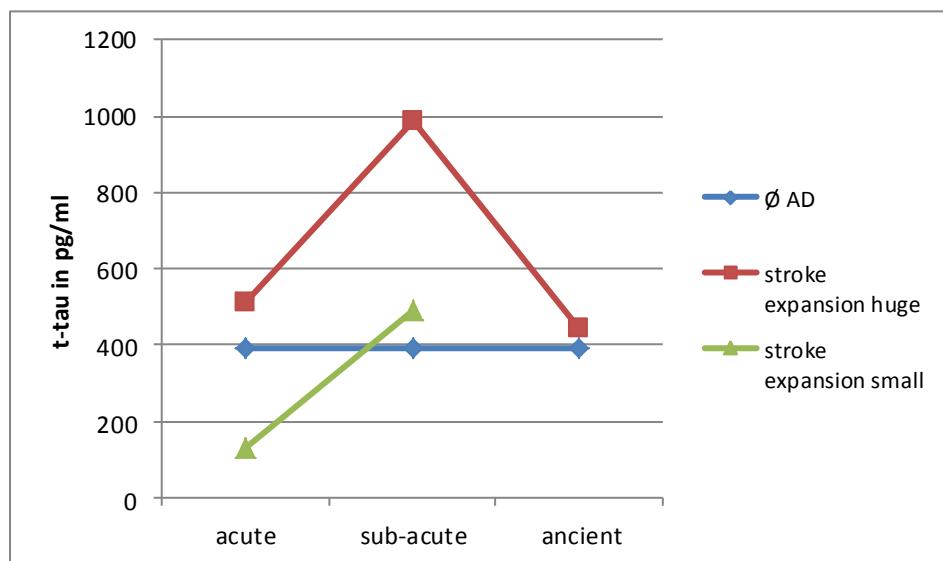


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der T-Tau-Konzentrationen nach kleineren und größeren Schlaganfällen im Vergleich zur AD



akut: < 1 Woche, subakut: < 1 Monat, alt: > 1 Monat

Using Cerebrospinal Fluid Marker Profiles in Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies, Parkinson's Disease, and Alzheimer's Disease

Lisa Kaerst^a, Andre Kuhlmann^a, Dirk Wedekind^b, Katharina Stoeck^a, Peter Lange^a and Inga Zerr^{a,*}

^a*Department of Neurology, Clinical Dementia Center, University Medical Center, Georg-August University, Göttingen, Germany*

^b*Department of Psychiatry, Clinical Dementia Center, University Medical Center, Georg-August University, Göttingen, Germany*

Accepted 14 June 2013

Abstract.

Background: Dementia with Lewy bodies (DLB) is difficult to differentiate from other neuro-degenerative diseases. Patients are often mistaken to suffer from Parkinson's disease (PD) or Alzheimer's disease (AD) because of the overlapping clinical appearances concerning cognition and movement.

Objective: We investigated the possibility for a valid differential diagnosis using cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers.

Methods: In the context of a large retrospective study, we analyzed data of patients suffering from degenerative, ischemic, or inflammatory CNS (central nervous system) diseases and identified those with DLB ($n=34$), PD ($n=37$), and AD ($n=47$) for further analyses.

Results: We detected abnormalities in the CSF profiles of those patients with DLB while using a combination of decreased amyloid- β (A β)₄₂ and increased tau levels. By stratification of data by disease severity, we observed a high sensitivity of this combination especially in the subgroup of patients with advanced stages, while the sensitivity in early forms was lower. In addition, with clinical deterioration, the abnormalities in the CSF profile became more pronounced.

Conclusion: We conclude that DLB can be distinguished from PD, in spite of both being synucleinopathies, by CSF profiles using neurodegenerative marker analysis. The pathophysiology of increased tau and decreased A β levels in those conditions has to be elucidated further, since both proteins are known to be involved in the pathogenesis of AD, but no clear explanation has been postulated for DLB yet.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid- β , cerebrospinal fluid, clinical diagnosis, dementia, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, tau

INTRODUCTION

Dementia with Lewy bodies (DLB) has emerged with particular importance since prevalence studies suggest it the second most common form of degenerative dementia following Alzheimer's disease (AD) [1, 2], accounting for up to 20% of cases in the elderly. The estimated numbers fluctuate because of several

*Correspondence to: Inga Zerr, Department of Neurology, Clinical Dementia Center, University Medical Center, Georg-August University, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Germany. Tel.: +49 551 39 6636; Fax: +49 551 39 7020; E-mail: IngaZerr@med.uni-goettingen.de.

difficulties attaining the correct diagnosis, mostly due to a clinical appearance similar to Parkinson's disease (PD). In DLB, the diagnosis is based on clinical criteria, but even core features, like visual hallucinations and parkinsonism, can be absent in some patients [3]. To differentiate between PD with dementia (PDD) and DLB, a "one-year-rule" was defined [4] considering wide analogies in cognitive profiles, visuospatial dysfunction, and the presence of parkinsonism. It defines DLB when dementia occurs before or at the same time with motor symptoms, at least within 1 year. PDD develops in the context of an already well-established case of PD. So to differentiate between DLB and PDD, clinical follow-up is required.

In addition to physical examination and neuroimaging, an easy-to-determine biomarker in cerebrospinal fluid (CSF) or blood, which can be widely used in the clinical setting, could help and potentially identify those patients with PD that might develop dementia at later stages.

MATERIAL AND METHODS

Patient data collection and analysis

A clinical cohort suffering from different forms of neurological diseases who underwent lumbar puncture for diagnostic purposes, which included CSF dementia marker profile, was analyzed. We selected data from those with a clinical diagnosis of DLB ($n=34$), PD ($n=37$), and AD ($n=47$), reaching a total number of 118 CSF samples for further analysis. Although more patients were evaluated for the respective diagnoses in clinical and outpatient settings, we decided to use only data from patients who fulfilled our strict inclusion criteria in the diagnostic workup. All tests were performed in the Neurochemistry laboratory at the Department of Neurology, University Medical Center, Göttingen, immediately after lumbar puncture. CSF was examined for tau, phosphorylated tau, and amyloid- β ($A\beta$)_{1–42} according to established protocols. CSF tau protein was quantitatively analyzed using a commercially available ELISA kit according to manufacturer's instructions (INNOTESt[®] hTAU Ag, Innogenetics). Human tau, phosphorylated at Thr181 (phosphorylated tau) was measured quantitatively with a commercially available ELISA kit [INNOTESt[®] PHOSPHO-TAU (181P), Innogenetics]. $A\beta$ _{1–42} was detected with a commercially available ELISA kit [INNOTESt[®] β -AMYLOID (1–42) Innogenetics] for quantitative analysis. $A\beta$ _{1–40} was detected with a com-

mercially available ELISA kit (Genetics Company (Schlieren/Schweiz)). We intended to compare the levels of various proteins across three diagnostic groups. Since sensitivity, specificity, and predictive values were not the topic of the analysis, we decided not to use cut-offs for single markers, especially in view that they might be different for single disease entities. The study was approved by the local ethics committee (16/7/10).

The diagnoses of the patients were based on the following criteria, corresponding to current guidelines: 1) The diagnosis of AD was based on the ICD-10 definition for Alzheimer's disease (F.00 G.30); 2) The diagnosis of DLB was based on the criteria of McK-Keith [5]; and 3) The diagnosis of PD was based on the ICD-10 definition for Parkinson's disease (G20 F02.3).

The PD group comprises patients with PD with and without dementia. Because numbers become too low, further splitting into PD and PDD was not practical in this analysis.

In order to investigate the correlation between biomarker levels and clinical parameters, we stratified the data into three stages based on disease severity. For this we used a combination of clinical criteria including aspects of the Clinical Dementia Rating (CDR) [6] and the Mini-Mental Status Examination (MMSE). For PD, Hoehn and Yahr staging was used. Criteria for disease severity in the single groups were applied according to previous publications [7, 8].

Statistical evaluation

The ANOVA test (Bonferroni and Tamhane T2) and Kruskal-Wallis test were used to compare the values. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant. BOX-Plot were used for graphical presentation. Statistical analyses were done using IBM SPSS Statistics 19. The parameter $A\beta_{40/42}$ -ratio was calculated with $A\beta_{42}$ in combination with $A\beta_{40}$ from the data of one sample ($A\beta$ -Ratio = $A\beta_{42}/A\beta_{40} * 10$).

RESULTS

In this study we analyzed clinical and CSF data from patients with AD, DLB, and PD (Table 1). The median age was comparable in all three groups (AD: 69 years range, DLB: 71 years, PD: 72 years); the male gender was predominant in DLB and PD patients (m:f DLB 23:12, PD 26:11), while the female prevailed in patients with AD (m:f 15:37). Duration of illness varied between the groups: the patients with AD had suffered the longest, on average for 18 month, followed by the

Table 1
CSF biomarker in AD, DLB, and PD

CSF pg/ml	AD	DLB	PD
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
	median	median	median
	(min-max)	(min-max)	(min-max)
	n	n	n
t-tau	391 (232) 289 (75–910) 47	351 (302) 245 (75–1340) 35	176 (107) 142 (75–443) 37
p-tau	74 (44) 70 (20–243) 31	66 (39) 54 (25–182) 25	54 (28) (16–118) 13
Aβ ₄₂	580 (211) 538 (246–1026) 46	413 (253) 351 (75–1062) 32	682 (333) 618 (75–1578) 37
Aβ _{42/40} ratio	0.99 (0.6) 0.9 (0.4–2.4) 26	1.1 (0.7) 0.9 (0.2–2) 7	1.05 (0.4) 1.1 (0.3–1.8) 12

groups of DLB and PD, both diseases existed 12 month on average before lumbar puncture was performed.

The autonomy of the patients concerning their everyday life differs between the single groups (Table 2). Disease progression was most accelerated in DLB, showing considerable aggravation of symptoms in a short period of time, with finally serious impairment of cognition and self-dependency.

Cerebrospinal fluid marker analysis

Overall data on CSF analyses are given in Table 1.

Tau

AD patients had the highest values concerning the arithmetic mean and median of tau (arithmetic mean 391 pg/ml; median 289 pg/ml), followed by DLB (arithmetic mean 351 pg/ml; median 245 pg/ml) and PD (arithmetic mean 176 pg/ml; median 142 pg/ml) (Fig. 1). DLB could be differentiated from PD via t-tau levels ($p=0.002$). However, in general the variables are in a similar range between diagnostic categories.

Tau in different disease stages

In AD and DLB, tau levels increased with disease severity (Table 2 and Fig. 1). There was no correlation between disease severity and age, but with tau and lower MMSE performance in DLB.

With further disease progression and increasing clinical severity, a decline in tau was observed in

Table 2
CSF biomarkers in AD, DLB, and PD according to disease severity in stages (stage 1: mild, stage 2: medium, stage 3: severe)

Diagnosis	CSF pg/ml	Stage 1	Stage 2	Stage 3
		mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
		median	median	median
		(min-max)	(min-max)	(min-max)
	n	n	n	n
AD	t-tau	340 (201) 295 (75–910) 18	436 (251) 419 (75–910) 27	250 1
	p-tau	66 (28) 67 (20–104) 12	82 (53) (22–243) 18	no data
	Aβ ₄₂	574 (199) 543 (292–947) 17	599 (218) (292–1026) 27	246 1
	Aβ _{42/40} ratio	1.01 (0.4) 0.9 (0.4–1.9) 10	0.99 (0.68) (0.4–2.4) 14	no data
DLB	t-tau	275(158) 246 (110–556) 6	443(352) 340 (75–1340) 18	247(258) 161 8
	p-tau	58(14) 58 (42–73) 4	71(46) (25–182) 15	48(26) 42 4
	Aβ ₄₂	537(309) 510 (178–987) 6	326(196) (75–703) 16	418(206) 369 8
	Aβ _{42/40} ratio	1.4 1 1	1.09(0.8) 0.9 5	0.9 (0.2–2) 1
PD	t-tau	171(103) 140 (75–421) 26	185(126) 159 (75–443) 10	233 1
	p-tau	55(30) 44 (21–118) 10	48(29) (16–73) 3	no data
	Aβ ₄₂	716(280) 645 (296–1260) 26	628(452) (75–1578) 10	319 1
	Aβ _{42/40} ratio	1.1 (0.4) 1.1 (0.4–1.8) 10	0.8 (0.7) (0.3–1.3) 2	no data

AD and DLB, but not in PD. We found only a trend for an increase from mild to moderate stage. Tau determination as a single marker was not useful to distinguish between DLB, PD, and AD.

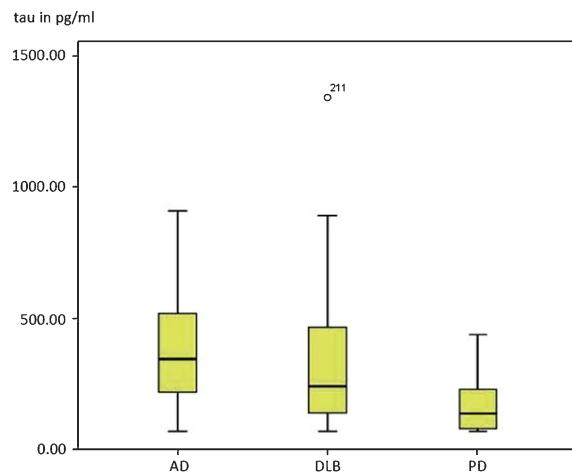


Fig. 1. Box plots showing median and confidence intervals of t-tau values.

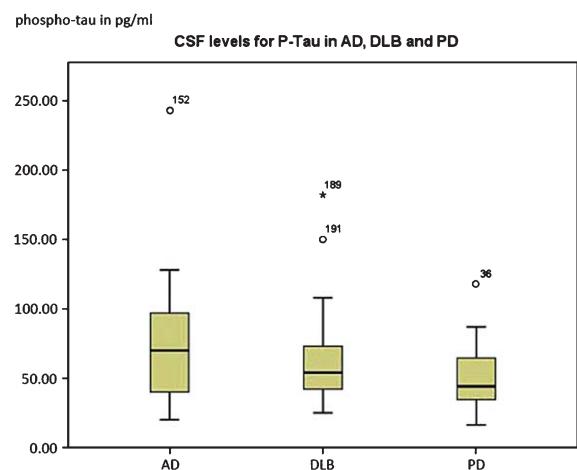


Fig. 2. Box plots showing median and confidence intervals of p-tau values.

P-Tau

In AD, p-tau levels in CSF were increased (arithmetic mean 74 pg/ml; median 70 pg/ml), followed by DLB (arithmetic mean 66 pg/ml; median 54 pg/ml) and PD (arithmetic mean 54 pg/ml; median 48 pg/ml) (Fig. 2). With regard to the single disease stages, p-tau increased from mild (66 pg/ml, $n=12$) to moderate disease severity (82 pg/ml, $n=18$) in AD. In DLB, only few data are available. In early disease stage, levels are low (arithmetic mean of p-tau of 58 pg/ml, $n=4$), increased in moderate stage (71 pg/ml, $n=15$) and decreased in severe stage (48 pg/ml, $n=4$). Simi-

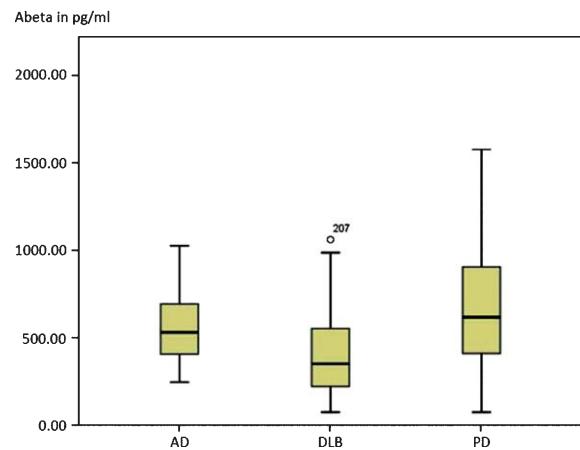


Fig. 3. Box plots showing median and confidence intervals of Aβ₄₂ values.

lar to t-tau, p-tau levels decline in advanced stages in DLB. Levels of p-tau in the PD group did not vary across stages (55 and 48 pg/ml).

Aβ₄₂

Aβ₄₂ showed a wide range of values in each group investigated here (Table 2). The lowest levels were found in DLB (arithmetic mean 413 pg/ml; median 351 pg/ml), followed by AD (arithmetic mean 580 pg/ml; median 538 pg/ml) and PD (arithmetic mean 682 pg/ml; median 618 pg/ml) (Fig. 3). Aβ₄₂ levels were useful to differentiate DLB from PD ($p<0.001$) and from AD as well ($p=0.023$). With regard to disease progression, no clear differences were observed between mild and moderate stages. In DLB, we noticed a decrease from the early stage to moderate and to severe stages.

Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio

We observed an arithmetic mean of 0.9 in AD, of 1.11 in DLB, and of 1.05 in PD (Table 2, Fig. 4). Although we could not calculate the ratio for all patients, we observed a decline from mild ($n=10$) to moderate ($n=15$) stage (1.01 to 0.95) in AD. For DLB, data were very limited, but similar: one patient in the mild stage had the highest ratio (1.4) followed by moderate stage ($n=5$) with 1.09 and one in severe stage with a ratio of 0.9. In PD, we obtained data for early disease stage only ($n=10$) with an arithmetic mean of 1.1 and for the moderate ($n=2$) a ratio of 0.8.

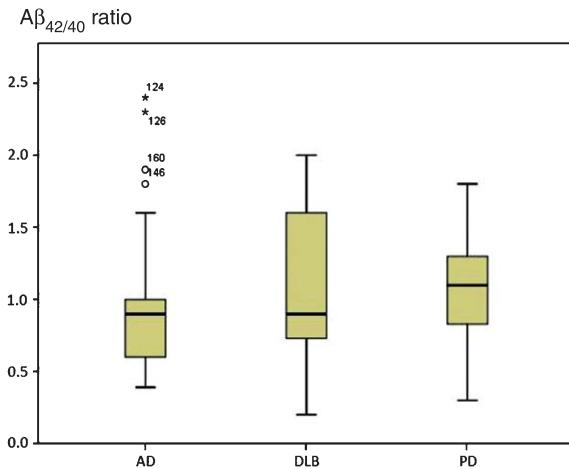


Fig. 4. Box plots showing median and confidence intervals of $A\beta$ ratio values.

Other ratios

In addition to the commonly used ratio, we calculated other combinations to test if we might obtain a better ratio to differentiate between diseases (Table 3).

First we calculated the ratio $A\beta_{40/42}$ and achieved arithmetic means of 13 in AD, 17 in DLB, and 12 in PD. This ratio does not seem to be useful for distinction between the diseases, because of the similar scatter of the single values. Further, we combined $A\beta_{42}/\text{tau}$ and achieved arithmetic means of 2.5 to 2.2 to 5.1 for AD:DLB:PD (Fig. 5a). It seems to be a valuable ratio to differentiate between PD and DLB or AD (both $p < 0.001$). With regard to patients suffering from PD, their data are arranged in the area of higher values and considerably above those of AD and DLB. The combination of tau/p-tau resulted in similar arithmetic means for AD:DLB:PD 5.3:5.5:3.8 and is not suitable for a valid distinction between the groups. A combination that yields more significance to distinguish DLB from PD is $A\beta_{42}/\text{p-tau}$ (Fig. 5b). In this case, the majority of the data in the DLB group stays below a ratio of 10 and at the same time, the main data of the PD group ranges between a ratio of 10 up to 30 (AD:DLB:PD 12.5:7.4:20). It significantly separates PD from DLB ($p = 0.002$). The ratio p-tau/tau shows a wide range of data in the single groups and does not help to differentiate between them. The same problems show up considering the combination of tau/ $A\beta_{42}$.

To summarize, in addition to the commonly used ratio, we found two new ones which might reach a certain utility in differential diagnosis of DLB versus PD and should be considered for further evaluation in a prospective setting. The best data for DLB and PD

Table 3
Calculated biomarker ratios

Ratio	AD mean (SD) median (min-max)	DLB mean (SD) median (min-max)	PD mean (SD) median (min-max)
	n	n	n
$A\beta_{42}/A\beta_{40}$	0.99 (0.6) 0.9 (0.4–2.4)	1.1 (0.7) 0.9 (0.2–2.0)	1.05 (0.4) 1.1 (0.3–1.8)
$A\beta_{40}/A\beta_{42}$	12.9 (6.4) 11.2 (4.1–25.8)	17 (19.05) 10.85 (5.6–50.9)	12.2 (8.4) 8.9 (5.6–32.7)
$A\beta_{42}/\text{tau}$	2.5 (2.9) 1.5 (0.04–13)	2.2 (2.5) 1.6 (0.1–13.4)	5.1 (3.3) 4.4 (0.4–11.4)
$A\beta_{42}/\text{p-tau}$	12.5 (11.1) 8.3 (1.7–47.4)	7.4 (4.3) 8.1 (0.9–15.4)	20.1 (14.4) 13.2 (5.6–45.1)
$\text{tau}/A\beta_{42}$	0.8 (0.5) 0.7 (0.1–2.2)	1.2 (1.8) 0.6 (0.1–9.8)	0.4 (0.4) 0.2 (0.1–2.7)
$\text{tau}/\text{p-tau}$	5.3 (2) 4.6 (2.6–12.1)	5.5 (3.7) 4.3 (2.5–20.3)	3.8 (1.7) 3.7 (1–6.3)
$\text{p-tau}/\text{tau}$	0.2 (0.1) 0.2 (0.1–0.4)	0.2 (0.1) 0.2 (0.1–0.4)	0.3 (0.2) 0.3 (0.2–1.0)

were obtained using the $A\beta_{42}/\text{tau}$ ratio (mean 2.2 in DLB and 5 in PD) and the $A\beta_{42}/\text{p-tau}$ ratio (DLB 7.4 versus PD 20). With regards to AD, the commonly used ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ allows the distinction between AD and DLB and PD (AD < 1.0 , DLB and PD > 1.0).

DISCUSSION

The lack of commonly accepted biomarkers to distinguish DLB from other dementias [9] encouraged us to put DLB, PD, and AD into the focus for further examination. We analyzed the levels of tau, p-tau, $A\beta_{42}$, and calculated ratios. We found slightly increased tau in AD and DLB but not in PD. P-tau was considerably increased in AD, marginally increased in DLB, and normal in PD (Table 1). Furthermore, there is a distinct decrease of $A\beta_{42}$ in DLB, which was surprisingly much more pronounced than in AD. The commonly used ratio $A\beta_{42}/40$ was found to be the lowest in AD, followed by PD and DLB in our study.

In previous studies (Table 4), p-tau had already been suggested to display a high discriminative value

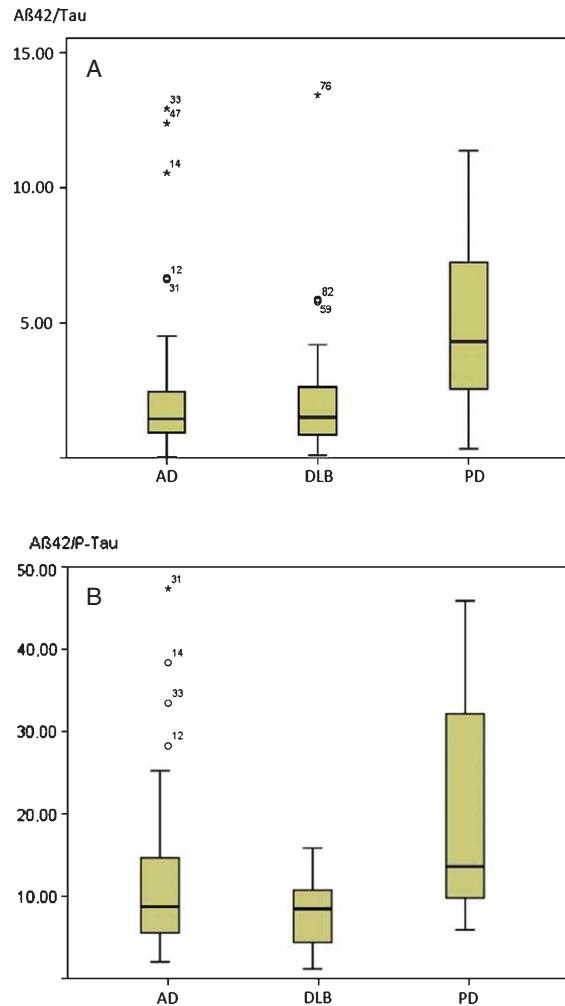


Fig. 5. A) Box plots showing median and confidence intervals of the new calculated ratio A_β42/total tau. B) Box plots showing median and confidence intervals of the new calculated ratio A_β42/p-tau.

differentiating between AD and DLB [10]. In addition to its diagnostic potential, it might be also a marker for disease progression as has been suggested by Hennehan et al. [11]. In their study, high values of p-tau were associated with progression of AD as defined by the worsening of memory functions. Vanderstichle et al. [12] determined that p-tau is statistically significant in distinguishing between AD and DLB, results which are comparable to ours.

Total tau levels [13] can be used to differentiate between AD and healthy controls with a sensitivity of 92% and a specificity of 89%, as was demonstrated in various studies. T-tau levels were found to be highest in AD compared to DLB and other types of dementia [9]. In our data, tau levels correlated with disease stage rather than with the duration of illness. We assume tau

to depend more on the disease severity and to reflect obvious pathological processes in the brain. A_β42 levels were reported to be decreased in AD compared to healthy controls and DLB [14]. At the same time, A_β42 is supposed to be very useful for differential diagnosis in combination with t-tau and p-tau with a sensitivity of 93% and a specificity of 95% when all three biomarkers were used [15]. We also conclude that a combined detection of increased tau and a pronounced decrease in A_β42 helps to distinguish DLB from other dementias, especially AD and PD, which was unfortunately not true for mild stages of DLB.

In contrast to the biomarkers as single variables, their ratios have not been examined systematically so far. In particular, studies that analyze various ratios in the same cohort are rarely available. Ratios are considered valuable for the differential diagnosis of degenerative dementias. Spies et al. postulated that the CSF A_β42/A_β40 ratio improves differentiation of AD patients from vascular dementia, DLB, and non-AD dementia patients, in comparison to A_β42 alone [14]. Jellinger describes the ratio total-tau/A_β42 as a potential marker of the severity of neurodegeneration in PD [34], just the same as Prikrylova et al. who found this combination significantly altered compared to controls and as a potential laboratory marker of the presence and severity of neurodegeneration [34] (Table 4).

With regard to α-synucleinopathies, CSF analysis is increasingly becoming an additional tool that is recommended for distinction between the different forms.

In particular for pharmacological interventions, the diagnosis has to be achieved early. Guidelines recommend the use of cholinesterase inhibitors in DLB and in PDD [17–19]. In opposite to that, there is only a partial response to levodopa in DLB, which is the first line therapy for PD in the elderly. A need for HI extreme care with the use of neuroleptics is given in DLB in the context of vivid visual hallucinations [20] causing physical and cognitive decline up to an akinetic-rigid syndrome, as well as increased mortality [21, 22].

Considering CSF biomarker analysis of patients with a diagnosis of PD, we realized that this group was quite heterogeneous. As a disadvantage of a retrospective analysis, we had to be content with the data available and had no influence on further examinations. Obviously patients with classical idiopathic PD did not undergo spinal tap in most of the situations, but patients with additional symptoms did. This situation might explain why many patients in this group displayed dementia (low MMSE, cognitively impaired, frequently tumbling, visual hallucination). Of special interest, 3 out of 6 patients related to probable PDD

Table 4
CSF studies on dementia biomarkers

Author	Disease	CSF Biomarker	Comment
Hertze et al. [29]	AD (94) MCI (166) healthy controls (38)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42}$	MCI progresses to AD more likely with lower $\text{A}\beta$ and high levels of tau
Snider et al. [30]	AD (49)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42}$	progression of AD is enforced with low $\text{A}\beta$ and increased p-/t-tau levels, they are proper markers for prognostic use
Mattsson et al. [31]	MCI (750) AD (529) healthy controls (304)	t-tau	271 MCI patients developed AD within 2 years and showed higher levels of tau
Shaw et al. [32]	mild AD (100) MCI (192) AD autopsy confirmed (56) healthy controls (114)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42}$	$\text{A}\beta$ sensitivity (96%) and specificity (77%) is above those of the tau biomarkers
Hennemann et al. [11]	AD (31) MCI (25) healthy controls (19)	p-tau	high p-tau is associated with worse memory function and progression of disease
Formichi et al. [33]	AD (2287) healthy controls (1384)	t-tau	tau distinguishes between AD and healthy controls with sensitivity (81%) and specificity (89%), but low specificity for dementia differential diagnosis
Sunderland et al. [34]	AD (131) healthy controls (72)	t-tau	AD > healthy controls sensitivity (92%), specificity (89%)
Mollenhauer et al. [35]	AD (82) DLB (44) healthy controls (71)	$\text{A}\beta_{42}$	AD < controls $\text{A}\beta$ is decreased
Aerts et al. [15]	AD (45) DLB (23)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42}$	all markers DLB < AD sensitivity of combination (92.9%), specificity (95%)
Spies et al. [14]	AD (69) DLB (16) VaD (26) FTD (27) controls (47)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42/40}$	ratio $\text{A}\beta_{42/40}$ is significantly increased in AD, helps to differentiate AD from the other groups in addition to the biomarkers alone
Kasuga et al. [9]	DLB (34) AD (31) other dementias (21)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{40/42}$ tau/ $\text{A}\beta_{42}$	CSF biomarker levels AD > DLB/OD → tau and $\text{A}\beta$ analysis are useful for differential diagnosis of AD-DLB/OD in addition to α -synuclein
Wada-Isoe et al. [36]	AD (34) DLB (22) controls (37)	p-tau $\text{A}\beta_{42}/\text{p-tau}$	p-tau levels in AD = DLB, but an increase of the ratio in AD in comparison to DLB
Simic et al. [37]	AD (11) DLB (2)	t-tau p-tau	p-tau distinguish between AD and DLB with sensitivity (91%) and specificity (95%)
Vanderstichele et al. [12]	AD (94) DLB (60) controls (12)	p-tau	AD > DLB p-tau is statistically significant to distinguish between AD and DLB
Parnetti et al. [38]	AD (23) DLB (19) PD (20) healthy controls (20)	t-tau p-tau $\text{A}\beta_{42}$	t-tau AD > DLB>PD, ~MMSE p-tau increased only in AD, $\text{A}\beta_{42}$ the lowest in DLB
Bibl et al. [16]	AD (23) DLB (21) PDD (21) controls (23)	$\text{A}\beta$ peptides	$\text{A}\beta_{40}$ DLB > PDD sensitivity (81%), specificity (71%), not useful as solid biomarker

Table 4
(Continued)

Author	Disease	CSF Biomarker	Comment
Prikrylova et al. [39]	subgroups PD (48) AD (18) controls (19)	t-tau Aβ ₄₂ tau/Aβ ₄₂	AD and non-tremor dominant PD higher levels of tau & t/Aβ, tau potentially is a marker for presence and disease severity
Jellinger [40]	PD (12) AD (27) healthy controls (17)	t-tau Aβ ₄₂ tau/Aβ ₄₂	t-tau and tau/Aβ ₄₂ levels are increased in AD and non-tremor dominant PD
Compta et al. [13]	PDD (20) non demented PD (20) controls (30)	t-tau p-tau Aβ ₄₂	t-tau and p-tau levels are increased PDD, Aβ ₄₂ : controls < PD < PDD
Maetzler et al. [41]	DLB (9) PDD (12) non demented PD (14)	Aβ ₄₂	DLB and PDD < ndPD

FTD, frontotemporal dementia; MCI, mild cognitive impairment; OD, other dementias; VaD, vascular dementia.

diagnosis (MMSE <27, cognitively affected) showed decreased values of Aβ₄₂ (<410 pg/ml), but those without dementia (*n* = 11) had a normal CSF profile.

Our study has some limitations, which are the sample size and the lack of neuropathological confirmation of the diagnoses. Although more patients were evaluated for the respective diagnoses in clinical and outpatient settings during the five-year period of time, we decided to use only data from patients who fulfilled our strict inclusion criteria for the diagnostic workup. This resulted in a reduction of the cohort size. Therefore, although the sample size might appear to be relatively small, this cohort is unique with respect to the inclusion criteria on one hand, but also because it represents a prospective cohort of patients and differential diagnostic challenges which clinicians face in every day clinical routine. It reflects the clinical practice rather than a study population, which is frequently artificial and hampered by unique problems. Another problem to address is the lack of neuropathological verification of our clinically-based diagnoses according to current guidelines. We excluded all cases with a high risk of possible misdiagnosis or overlapping diseases but we are aware that a neuropathological confirmation would have been superior concerning the possible coexistence of DLB and AD at the same time.

Lack of neuropathological confirmation is a serious problem of all type of CSF based studies in dementia research [23]. Actually the current clinical AD diagnostic methods show much variability among studies. Highest validity is given by multi-center studies. Beach et al. [23] collected clinical and neuropathological data from the National Alzheimer's Coordinating Center, comprising 919 patients, seeking to determine the accuracy of currently used clinical diagnostic methods. They found the sensitivity of clinical diagnosis

ranging widely from 70.9% to 87.3%; the specificity ranged from 44.3% to 70.8%. Furthermore a mismatch in terms of clinical and neuropathological diagnosis was given depending on the exact clinical and neuropathological criteria used. More precisely, they were stressing the fact that neuropathological criteria for AD have changed several times over the past 30 years bringing up the question "how good is the present neuropathological gold standard?" and summarized: "When the minimum neuropathological threshold for diagnosis is defined as moderate or frequent neuritic plaques together with Braak stage III-VI, [...] 83% of subjects with that clinical diagnosis were confirmed neuropathologically to have AD lesions." [...] On the other hand, to put it into another perspective, the clinical diagnosis is confirmed by neuropathological examination in more than 80% in general and in patients with classical AD presentation almost always. Another support of clinical diagnostic criteria is given by Alladi et al. who described 20 patients with clinically typical AD, of whom 19 could be verified by pathology [24].

Facing DLB diagnosis, the Third Consortium on DLB neuropathologic criteria scheme performed reasonably well, according to Fujishiro et al. [25]. They describe 43 clinically probable DLB patients, showing diffuse cortical Lewy bodies in more than 80%. In this study, the frequency of core clinical features and the accuracy of the clinical diagnosis of probable DLB were described as significantly greater in pathologic high-likelihood cases and it concludes that the DLB clinical syndrome is directly related to Lewy body pathology.

The potentially overlapping pathological changes found in all three disease entities are not addressed by clinical criteria, since no test (imaging, biomarker, neuropsychology) has been developed so far which helps

to overcome this problem. Another point to consider is the intrinsic problem that the pathological confirmation of clinical diagnoses of AD and PD made today requires a follow up of at least 10, maybe 15 years. This type of study will be available in the future and will allow the analysis of the differential diagnostic value of A β and tau tests performed at time of clinical diagnosis. Also, previous studies on clinicopathological correlations did not take into account the modern imaging methods such as MRI and PET/SPECT, which significantly contribute to the field in recent years and improve the clinical diagnosis. Modern CSF analyses help to exclude other treatable conditions such as autoimmune inflammatory disorders [26, 27]. To summarize, neuropathology does not always confirm the clinical diagnosis. On the other hand, it confirms the clinical diagnosis in the vast majority of cases and the chances are high that modern techniques will further help to minimize the gap.

Some of the pathological CSF changes observed need further attention. In AD, pathology development probably starts decades before the first symptoms occur. The pathology is defined by plaques consisting of A β peptides and neurofibrillary tangles containing tau proteins that lead to inflammatory damage and synaptic dysfunction [28]. Therefore, the decreased values of A β_{42} in AD are not surprising, because of its affinity to aggregation and potential involvement in disease pathogenesis being a major constituent of the core of the senile plaques. The amount of senile plaques accumulates with the progression of AD. The number of neurofibrillary tangles is also a pathologic marker of the disease and correlates with its severity. These tangles consist mainly of abnormal hyperphosphorylated and aggregated tau, which inhibits the stability of microtubules and vesicle transport mechanism. In CSF, tau and, in particular, phosphorylated tau are increased in AD.

On the contrary, the finding of abnormal tau and A β_{42} in DLB is not easily explained by the same assumptions as in AD and need to be studied further. One hypothesis to test is the involvement of tau and A β in neurodegenerative processes in general; the other needs to test the specific distribution of the pathological changes in the brain and the drainage of brain-derived proteins into the CSF.

CONCLUSIONS

In view of the rising world-wide prevalence of dementias, there is a need for improved and early detec-

tion of degenerative dementias in general and their differential diagnosis. Considering CSF analyses, it is neither very expensive or time consuming for investigation, compared to other tools such as neuroimaging.

The present study critically analyzed the value of the single CSF biomarkers and their various ratios in a large cohort from a single center. Our major conclusions are: 1) For AD, the best single CSF parameter is p-tau. The combination with A β_{42} and the ratio is highly valid. T-tau levels might reflect advanced pathologies in later stages of disease progression; 2) As a rule, the distinction between DLB and AD was difficult. Markedly decreased A β_{42} was detected in DLB; 3) PD patients had no distinct deviation in CSF profile and normal biomarkers were more frequently observed in PD than in DLB; 4) New ratios seem to be promising in differential diagnosis and should be investigated further. Most useful to differentiate DLB and PD were the A β_{42} /tau ratio (mean 2.2 in DLB and 5 in PD) and the A β_{42} /p-tau ratio (mean 7.4 in DLB and 20 in PD); 5) As a general rule, the typical biomarker profiles were: a) DLB: very low A β_{42} , normal A $\beta_{40/42}$ ratio, only moderate increase in total tau and p-tau; AD: A β_{42} slightly decreased, A $\beta_{40/42}$ ratio <1.0, considerably increased total tau and p-tau; PD: normal A $\beta_{40/42}$ ratio, normal total tau and p-tau.

There is increasing evidence that CSF biomarkers are already of great importance in the differential diagnosis in neurodegenerative diseases. CSF analysis will become even more important in the future when specific biomarkers for distinct neurodegenerative conditions will become available.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was performed within the recent established Clinical Dementia Center at the University Medical School and was partly supported by grants from the JPND program (DEMTEST (Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias-optimization of diagnostic protocols, 01ED1201A)) and from the Federal Ministry of Education and Research grant within the German Network for Degenerative Dementia, KNDD-2, 2011–2013, Determinants for disease progression in AD.

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=1838>).

REFERENCES

- [1] Weisman D, McKeith I (2007) Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* **27**, 42–47.

- [2] Barber R, Panikkar A, McKeith IG (2001) Dementia with Lewy bodies: Diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry* **16**(Suppl 1), S12-S18.
- [3] Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J (2006) What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* **129**, 729-735.
- [4] Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson D, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith IG, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 1689-1707.
- [5] McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* **47**, 1113-1124.
- [6] Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* **43**, 2412-2414.
- [7] Gloeckner SF, Meyne F, Wagner F, Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Zerr I (2008) Quantitative analysis of transthyretin, tau and amyloid-beta in patients with dementia. *J Alzheimers Dis* **14**, 17-25.
- [8] Meyne F, Gloeckner SF, Ciesielczyk B, Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Zerr I (2009) Total prion protein levels in the cerebrospinal fluid are reduced in patients with various neurological disorders. *J Alzheimers Dis* **17**, 863-873.
- [9] Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Tokuda T, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T (2010) Differential levels of alpha-synuclein, beta-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 608-610.
- [10] Parnetti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E, 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. *Neuro Sci* **22**, 77-78.
- [11] Henneman WJ, Vrenken H, Barnes J, Sluimer IC, Verwey NA, Blankenstein MA, Klein M, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM (2009) Baseline CSF p-tau levels independently predict progression of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Neurology* **73**, 935-940.
- [12] Vanderstichele H, de Vree K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Bürger K, Parnetti L, Lanari A, Padovani A, DiLuca M, Bläser M, Olsson AO, Pottel H, Hulstaert F, Vanmechelen E (2006) Analytical performance and clinical utility of the INNOTECH PHOSPHO-Tau181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy body. *Clin Chem Lab Med* **44**, 1472-1480.
- [13] Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Valldeoriola F, Muñoz E, Ezquerro M, Ríos J, Tolosa E (2009) Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Mov Disord* **24**, 2203-2210.
- [14] Spies PE, Slats D, Sjögren JM, Kremer BP, Verhey FR, Rikkert MG, Verbeek MM (2010) The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res* **7**, 470-476.
- [15] Aerts MB, Esselink RA, Claassen JA, Abdo WF, Bloem BR, Verbeek MM (2011) CSF tau, Abeta42, and MHPG differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **27**, 377-384.
- [16] Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K, Smirnov A, Cepek L, Trenkwalder C, Ruther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J (2006) CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* **129**, 1177-1187.
- [17] Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, Warren K, Jeste DV (2000) Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* **15**, 794-802.
- [18] McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK (2000) Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* **54**, 1050-1058.
- [19] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* **351**, 2509-2518.
- [20] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM (2002) Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* **125**, 391-403.
- [21] Henriksen AL, St Dennis C, Setter SM, Tran JT (2006) Dementia with Lewy bodies: Therapeutic opportunities and pitfalls. *Consult Pharm* **21**, 563-575.
- [22] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* **65**, 1863-1872.
- [23] Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W (2012) Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol* **71**, 266-273.
- [24] Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR (2007) Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* **130**, 2636-2645.
- [25] Fujishiro H, J, Boeve FT, Smith BF, Graff-Radford GE, NR, J, Wszolek UR, Knopman ZK, DS (2008) Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol* **67**, 649-656.
- [26] Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL (2008) Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* **64**, 97-108.
- [27] Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pochiai M, Sanchez-Valle R, Mitrova E, Sklaviadis T, Kulczycki J, Slivarchova D, Saiz A, Calero M, Knight R, Aguzzi A, Laplanche JL, Peoc'h K, Schelzke g, Karch A, van Duijn CM, Zerr I (2012) Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: A longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* **135**, 3051-3061.
- [28] Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **362**, 329-344.

- [29] Hertz J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O (2010) Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: A clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis* **21**, 1119-1128.
- [30] Snider BJ, Fagan AM, Roe C, Shah AR, Grant EA, Xiong C, Morris JC, Holtzman DM (2009) Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* **66**, 638-645.
- [31] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* **302**, 385-393.
- [32] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter W, Lee VM, Trojanowski JQ, Initiative AsDN (2009) Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* **65**, 403-413.
- [33] Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A (2006) Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol* **208**, 39-46.
- [34] Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM (2003) Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* **289**, 2094-2103.
- [35] Mollenhauer B, Esselmann H, Trenkwalder C, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar H, Otto M, Wilfang J, Bibl M (2011) CSF amyloid-beta peptides in neuropathologically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* **24**, 383-391.
- [36] Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakaso K, Nakashima K (2007) Diagnostic marker for diagnosing dementia with Lewy bodies: CSF and MIBG cardiac scintigraphy study. *J Neurol Sci* **260**, 33-37.
- [37] Simic G, Boban M, Sarac H, Grbic K, Hof PR, Hamann C, Ackl N, Bader B, Danek A. (2008) CSF tau proteins in evaluation of patients with suspected dementia. *New Trends in Alzheimer and Parkinson Related Disorders: ADPD 2007*, Hanin I, Windisch M, Poewe W, Fisher A, eds. Medimond, Bologna, pp. 239-243.
- [38] Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P (2008) Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry* **64**, 850-855.
- [39] Prikrylova Vranova H, Mares J, Hlustik P, Nevrly M, Stejskal D, Zapletalova J, Obereigner R, Kanovsky P (2012) Tau protein and beta-amyloid(1-42) CSF levels in different phenotypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm* **119**, 353-362.
- [40] Jellinger KA (2011) CSF biomarkers in different phenotypes of Parkinson disease. *J Neural Transm* **119**, 455-456.
- [41] Maetzler W, Liepelt I, Reimold M, Reischl G, Solbach C, Becker C, Schulte C, Leyhe T, Keller S, Melms A, Gasser T, Berg D (2009) Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics. *Neurobiol Dis* **34**, 107-112.

Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic stroke patients: a critical analysis

Lisa Kaerst · Andre Kuhlmann · Dirk Wedekind ·

Katharina Stoeck · Peter Lange · Inga Zerr

Received: 18 April 2013 / Revised: 11 June 2013 / Accepted: 13 June 2013 / Published online: 23 July 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Vascular factors are thought to contribute to the development of disease pathology in neurodegenerative dementia such as Alzheimer's disease (AD). Another entity, called vascular dementia (VaD), comprises a less defined group of dementia patients having various vascular diseases that especially emerge in the elderly population and require valid options for examination and differential diagnosis. In the context of a retrospective study, we analyzed the cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers t-tau, p-tau and A β 42 of a total of 131 patients with AD ($n = 47$), mild cognitive impairment (MCI) ($n = 22$), VaD ($n = 44$) and stroke ($n = 18$). We found a remarkable alteration in CSF biomarker profile in AD, VaD and in acute ischemic events. CSF profile in AD patients was altered in a very similar way as in stroke patients, without statistical differences. In stroke, increase depend largely on size and duration after the initial event. Total tau levels were useful to differ between VaD and stroke. A β 42 decreased in a similar way in AD, VaD and stroke and had a trend to lower levels in MCI but not in controls.

Keywords CSF · Biomarkers · A β · Tau · Alzheimer's disease · Vascular dementia · Stroke

Introduction

Dementias due to neurodegenerative diseases are frequent in the elderly population but at the same time, vascular pathology is prevalent in the same age groups, too. Vascular factors contribute to AD pathology and perivascular A β amyloid deposits have been observed in both AD and vascular dementia (VaD). The correct identification of patients with dementia might be hampered by the possible overlap with stroke events. An ischemic event will significantly lead into the aggravation of the clinical symptoms or might even trigger clinically yet unapparent disease, which might unmask after a strategic stroke. These interactions are not well understood and only limited information is available in the literature how CSF biomarkers which are used in dementia diagnosis might be influenced by ischemic events. If so, a careful exclusion of acute ischemic events will be necessary to support the common dementia diagnosis in elderly persons, and clinicians should take into account the possibility of a silent stroke [1]. We identified a series of patients with acute ischemic events as detected by MRI in combination with a poor performance in neuropsychological tests. In this study, we performed an analysis to see if CSF biomarkers might be altered in the same way in dementia and after stroke.

Methods

Patient's data collection and analysis

Patients having different forms of neurological diseases who underwent lumbar puncture for diagnostic purposes which included CSF dementia marker profile, were analyzed. We selected data from those with a clinical

L. Kaerst · A. Kuhlmann · K. Stoeck · P. Lange · I. Zerr (✉)
Department of Neurology, Clinical Dementia Center, University Medical Center, Georg August University Göttingen, Göttingen, Germany
e-mail: epicjd@med.uni-goettingen.de

D. Wedekind
Department of Psychiatry and Psychotherapy, Georg August University Göttingen, Göttingen, Germany

diagnosis of AD ($n = 47$), mild cognitive impairment (MCI) ($n = 22$), VaD ($n = 44$) and stroke ($n = 18$, including three patients with previously diagnosed AD and a recent stroke) for further analysis (Table 1). For statistical analysis we considered all 18 patients with stroke, including three patients with AD and stroke.

All tests were performed in the Neurochemistry Laboratory at the Department of Neurology, University Medical School, Göttingen. CSF was obtained by lumbar puncture and processed immediately. CSF was examined for standard parameters such as cell count, proteins and immunoglobulins, and tau, phosphorylated tau and amyloid- β_{1-42} according to established protocols. CSF tau protein was quantitatively analysed using a commercially available ELISA kit according to manufacturer's instruction (INNOTESt® hTAU Ag, Innogenetics). Human tau, phosphorylated at Thr181 (phosphorylated tau) was measured quantitatively with a commercially available ELISA kit [INNOTESt® PHOSPHO-TAU(181P), Innogenetics]. A pathological elevated phosphorylated tau level was considered at >61 pg/ml according to manufacturer's instruction, aimed at the diagnosis of Alzheimer's disease. Amyloid β_{1-42} was detected with a commercially available ELISA kit [INNOTESt® β -AMYLOID(1–42)

Innogenetics] for quantitative analysis. A pathological decreased amyloid β_{1-42} assay was considered at <450 pg/ml according to manufacturer's instruction. Amyloid β_{1-40} was detected by ELISA (Genetics Company, Schlieren, Switzerland). The study was approved by the local ethics committee (16 July 2010). The diagnoses of the patients were based on the following criteria:

AD	The diagnosis was based on recent criteria ICD-10 definition for Alzheimer's disease (F.00 G.30)
MCI	The diagnosis was based on neuropsychological evaluation (decline in MMSE)
Stroke	The diagnosis was based on clinical syndrome and neuroimaging (CT, MRI)
VaD	The diagnosis was based on ICD 10 definition (F 01)

Statistical evaluation

The ANOVA test (Levene, Bonferroni and Tamhane T2) and Kruskal–Wallis test were used to compare the values. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant. The BOX-Plot was used for the graph. The statistical analyses were done using IBM SPSS Statistics 19.

Table 1 Clinical characteristics of patients included in the study

Diagnosis	n	Age in years**	Gender m:f	Duration in months***	Severity****
Control*					
Arithmetic mean	22	58.9	10:11	(n = 9) 84.8	
Min		47		9	
Max		72		240	
MCI					
Arithmetic mean	22	69.8	14:8	(n = 11) 22.5	0 = 2 1 = 19
Min		55		3	2 = 1
Max		86		60	
AD					
Arithmetic mean	47	70.5	11:36	(n = 32) 25.1	0 = 1 1 = 18
Min		32		1	2 = 20
Max		87		84	3 = 8
VaD					
Arithmetic mean	44	73.9	21:23	(n = 22) 26.7	1 = 26 2 = 13
Min		53		2	3 = 5
Max		86		108	
Stroke					
Arithmetic mean	18	72.6	10:8	(n = 12) 1.4	1 = 6 2 = 7
Min		51		0	3 = 4
Max		86		3	4 = 1

0 not determined, 1 still independent, 2 need of care, 3 high need of care, 4 exitus

* controls = patients with depression and other non-neurological diseases

** age = age at CSF analysis

*** corresponds to the period passed by since the first diagnosis of disease

**** number of patients dedicated to a certain degree of self-dependence determined by MMSE, DemTect and their symptoms

Results

We report similarities in the CSF profiles of those with AD and those who underwent lumbar puncture after stroke. Apart from their different sizes and the distribution of gender, both groups are especially comparable concerning age (AD arithmetic mean of 70.5 years, stroke 72.6 years) (Tables 1 and 2). Increased tau and decreased A β 42 were similar in patients with AD and in those after stroke. The highest total-tau levels were found in the stroke group (arithmetic mean 516 pg/ml, median 468 pg/ml). The highest p-tau levels were seen in AD patients, followed by MCI, stroke and VD. Also A β 40 levels were low in AD and stroke patients (Table 2; Fig. 1).

T-tau levels of AD-patients (arithmetic mean 391 pg/ml) showed less variation than in stroke (arithmetic mean 516 pg/ml). In VaD, t-tau levels were significantly lower than in stroke patients (arithmetic mean 302 pg/ml) ($p = 0.018$). There were no significant differences between stroke (arithmetic mean 62 pg/ml) and AD (arithmetic mean 74 pg/ml), $p = 0.465$, AD and MCI (arithmetic mean 65 pg/ml), $p = 1.0$ and AD and VaD (arithmetic mean 58 pg/ml), $p = 0.579$. The highest values of p-tau were found in AD, followed by MCI, similar to stroke and finally VaD (Table 2). As a biomarker, p-tau was not useful to distinguish between any of the groups, although higher levels are observed in AD.

For A β 42, there was a significant difference between AD (arithmetic mean 580 pg/ml) and MCI (arithmetic mean 856 pg/ml), $p = 0.015$, as well as between MCI and

stroke (arithmetic mean 553 pg/ml), $p = 0.022$. No difference was observed for AD and stroke ($p = 0.999$), which points out the similarity between CSF A β 42 levels in both. Similar findings were obtained for A β 42 in stroke and VaD (arithmetic mean 701 pg/ml), $p = 0.341$. A β 42 levels in AD and VaD were in the same range ($p = 0.247$).

No significant differences between the groups were found when we calculated the A β ratio [p -values between 0.757 and 1.0, proof for homogeneity of variances among the single groups (data not shown)].

In this study we were specifically interested in total tau levels in patients after stroke. Because the time of the lumbar puncture varied from the day of ischemic event up to several weeks after and because the sizes and localization of the lesion generally affects the CSF protein profile (middle brain, thalamus, capsula interna and media total infarction), the tau values vary to a great extend (Fig. 2). The tau levels were even still increased within the period over 1 month, reaching values of 1,300 pg/ml in one patient.

We stratified the single patients to different subgroups considering the infarction size, time of lumbar puncture related to the time of stroke. The lowest levels were observed in stroke patients with an acute and limited brain volume damage, such as pons ischemia ($n = 2$, tau 144 and 121 pg/ml), while the highest were observed in a patient 1 month after a media infarction (tau 1,300 pg/ml). As final result, we found highest tau levels in patients with large stroke areas and subacute stage (media total infarction and multiple strokes, $n = 3$, arithmetic mean 986 pg/ml).

Table 2 Cerebrospinal fluid levels of tau, p-tau, A β _{1–42} and A β _{1–40} stratified by disease type

	CSF pg/ml	Controls* Mean (SD) Median (min–max) <i>n</i>	MCI Mean (SD) Median (min–max) <i>n</i>	AD Mean (SD) Median (min–max) <i>n</i>	VaD** Mean (SD) Median (min–max) <i>n</i>	Stroke Mean (SD) Median (min–max) <i>n</i>
Tau	131 (58)	311 (243)	391 (232)	302 (252)	516 (317)	
	126	200.5	339	258	468	
	(75–253)	(75–1,080)	(75–910)	(75–1,145)	(121–1,300)	
p-tau	21	22	47	44	18	
	33 (15)	65 (35)	74 (44)	58 (34)	62 (36)	
	30	57.5	70	55	56	
A β 42	(2–52)	(16–156)	(20–243)	(21–148)	(15–111)	
	10	14	31	21	7	
	927 (164)	856 (362)	580 (211)	701 (341)	553 (245)	
A β 40	942	825.5	537.5	608	443	
	(476–1,685)	(256–1,650)	(246–1,026)	(251–1,775)	(243–1,002)	
	21	22	46	44	17	
A β 40	6,421 (2,045)	9,437 (3,081)	7,062 (1,890)	9,964 (5,639)	6,258 (2,328)	
	5,885.5	9,830.5	6,843	8,276	5,846	
	(4,288–11,031)	(3,321–13,729)	(3,604–11,257)	(4,493–29,786)	(3,356–9,599)	
	12	12	24	20	5	

* controls: patients with depression

** VaD without recent stroke

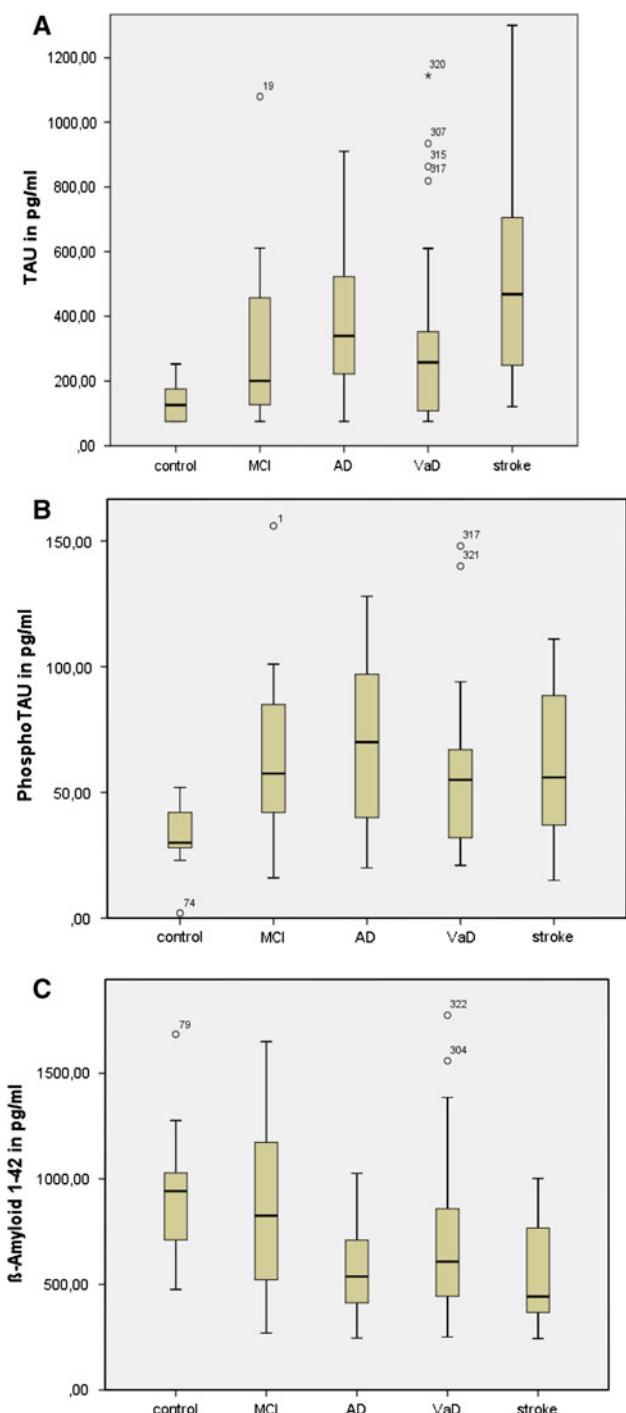


Fig. 1 **a** [t-Tau] CSF levels across the groups **b** [p-Tau] CSF levels across the groups **c** [β -A₄₂] CSF levels across the groups

ml), followed by those patients with similar location but in acute stage ($n = 4$, arithmetic mean 510 pg/ml), followed by those with only limited infarction size ($n = 2$, arithmetic mean 132.5 pg/ml). Of importance, even small infarct areas led into increased CSF tau levels, especially several days after the stroke.

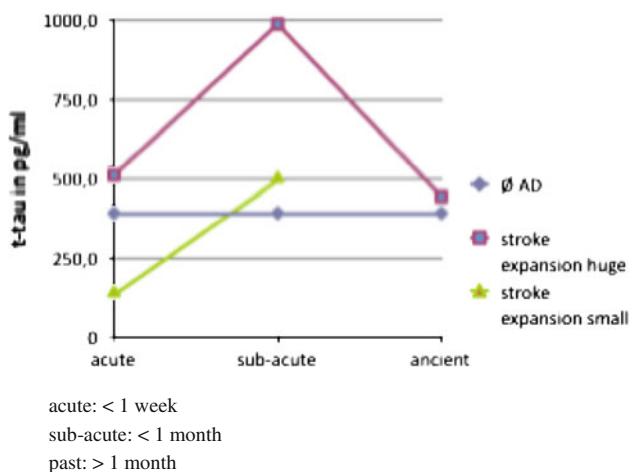


Fig. 2 Tau-values in pg/ml after stroke defined by the size of damage and time point after the event

Discussion

The CSF analysis offers an excellent opportunity to detect early signs of neuronal degeneration and this has been widely used for AD and other dementia disorders. However, for correct interpretation, information on potential confounding factors is extremely important. Thus, we studied CSF alterations in CSF marker profiles of commonly used AD biomarkers in patients with AD, VaD and stroke.

Increased values of tau and a decrease of A_β42 were detected in AD in a similar manner as in VaD and acute ischemic events. With special regard to total tau, which is known as an indicator of neuronal damage and discussed to be specifically altered in AD, an increase after stroke was not expected to this degree. In our literature research, we found only limited data dealing with CSF biomarkers after stroke, all of them well in line with results obtained here [2–5]. Tau was described to be significantly increased at day 2–3 (179 %), showing a peak after 1 week (257 %) and after 3 weeks (425 %), normalizing not until 3–5 month (140 %). No significant alteration of p-tau was reported.

For the distinction between VaD and AD, CSF proteins were found to be more altered in AD, such as A_β42 decrease and tau increase, especially phosphorylated forms (Table 2) [6–8]. According to the literature, to differentiate AD from VaD, a combination of all three is recommended [9]. With special regard to AD, a huge amount of data was published. One important aspect is MCI and its progression to AD, which can potentially be predicted with the help of CSF profile [5, 10, 11]. Apparently those MCI patients with a more AD-like CSF profile progress to AD in a shorter period of time, mostly showing low A_β42 and high tau levels [12, 13]. Because CSF biomarkers are already altered very early, there is the possibility to detect AD

patients at risk or at very early stages. More precisely, Amyloid-peptide burden and changes in APP metabolism are altered at first up to 10 years before clinical symptoms. Tau proteins are supposed to be rather late markers [14].

The pathogenetic basis for our findings is not clear. CSF A β 42 values are supposed to predict disease progression in AD, but can be altered in VaD, too. Up to now studies have mostly focused either on AD or on stroke and directly comparative analysis is rarely given. Similar to AD, imbalances concerning the total cleavage of APP, with tendencies towards accumulation to amyloid plaques, was reported in VaD. Analogies between cognitive decline in patients after stroke with or without cerebrovascular pathologies prior to this can be seen in comparison to amyloid impact in AD [15].

Total tau might reflect the degree of neuronal damage after ischemia [3, 4]. CSF samples taken immediately after stroke, some days up to several weeks after stroke document an increase of t-tau with a peak after 1 week and a re-normalization 3–5 months later [4]. The level of tau alteration depends on stroke size as well as on time passed since the event [3].

Neuronal apoptosis caused by ischemia is supposed to lead into hyperphosphorylation of tau, and p-tau is not increased directly after stroke [16]. Moreover, as a biomarker it is more useful for AD diagnosis but can be altered in the context of a chronic process like VaD [17]. Whether it can be considered as a new therapeutic target that should be regulated after ischemia and reperfusion process, remains to be determined [18].

Some research has been done using serum in patients after stroke and recently also in AD. Blood samples are of special research interests, because they are much easier to obtain and the analyses can be done sequentially. Increased serum tau was detected in 48 % stroke patients. Those patients with detectable serum tau developed more severe neurological deficits [19–21]. Some other biomarkers were supposed to reflect processes of oxidative stress and inflammation followed by blood–brain barrier dysfunction after cerebral hypoxia. Acute-phase proteins like CRP and NSE were analyzed, too. A larger review concentrated on processes after ischemic brain injury, inflammatory processes contributing to neurodegeneration or by the ischemic event itself [16]. Amyloid balance is supposed to be hampered because of the down-regulation of α -secretase resulting into the non-amyloidogenic pathway of total cleaving of APP, but accumulating soluble neurotoxic amyloid peptides via striking the second pathway using β - and γ -secretases. This explains the finding of AD-like pattern in rodents, starting some days after ischemia—an increase of 200 % of APP in the penumbra on the seventh day post-stroke is described up to 1 year after the event [16]. It also raises the question of the cause of progressive

cognitive decline following stroke, inflammatory or degenerative processes.

A striking overlap is found in VaD and AD, such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and white matter changes subsequently lead into VaD on one hand; on the other hand patients with AD showed more often large vessel abnormalities, like carotid artery stenosis, carotid intimal-medial thinning and bilateral present carotid plaques. Prevalence of cardiovascular risk factors, atrial fibrillation, vessel stiffness and microinfarction increase with age and as result cognitive impairment is not distinctly due to AD or microvascular brain damage alone, rather than a mixture of both [22].

As a drawback of our study the deviation of our control group concerning age has to be mentioned (arithmetic mean 58.9 years). Being around one decade younger than AD or stroke patients with less developed age related changes of the vascular system or degenerative processes, their CSF analysis is expected to show less affected values of the proteins *a priori*. A control group with more similar age in comparison with the rest would have been more significant; however, since white matter lesions are common in the elderly, such a cohort will be difficult to obtain.

Conclusions

There is a clear importance to keep in mind the possibility of stroke and vascular degenerative processes, which might lead to increased tau and decreased A β 42 in CSF in a similar manner as in AD. Based on CSF biomarker analysis alone, we could not distinguish stroke from AD patients, since CSF alterations of t-tau, p-tau and A β 42 levels did not differ across groups. Because of its high incidence in elderly population, ischemic events have to be considered in the interpretation of given pathologic CSF profile with increased CSF tau, p-tau and decreased A β 42 levels.

Our conclusions based on our observations reported here are:

1. Ischemic events detected in neuroimaging can cause a pathological CSF profile which resembles those obtained in neurodegenerative dementia/AD
2. A follow-up examination of the biomarkers after several months might be necessary to exclude underlying dementia via normalized CSF profile
3. Patients suffering from stroke show distinct alterations of pathological CSF profile, especially an increase of T-tau
4. In differential diagnosis of cognitive decline after stroke, the pathological biomarker profile can be caused by the ischemic event itself and not by the neurodegeneration alone

Acknowledgments The study was performed within the recently established Clinical Dementia Center at the University Medical School and was partly supported by grants from the JPND program [DEMTEST (Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias—optimisation of diagnostic protocols, 01ED1201A)] and from the Federal Ministry of Education and Research grant within the German Network for Degenerative Dementia, KNDD-2, 2011–2013, Determinants for disease progression in AD.

Conflicts of interest All authors disclose any actual or potential conflicts of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organisation within 3 years of beginning the work.

Ethical standard All human studies must state that they have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

- McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force of Alzheimer's disease. *Neurology* 34:934–944
- Biagioli MC, Galvin JE (2011) Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 1:127–139
- Hesse C, Rosengren L, Andreassen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001) Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 297:187–190
- Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P, Blennow K (2000) Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2:199–206
- Lanari A, Parnetti L (2009) Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting. *Sci World J* 9:961–966
- Thaweeponkombon J, Senanarong V, Poungvarin N, Chakorn T, Siwasariyanon N, Washirutmangkur L, Udompunthruk S (2011) Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1–42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 94(Suppl 1):S77–S83
- Ohrfelt A, Andreasson U, Simon A, Zetterberg H, Edman A, Potter W, Holder D, Devanarayan V, Seuburger J, Smith AD, Blennow K, Wallin A (2011) Screening for new biomarkers for subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1:31–42
- Pluta R, Jolkonen J, Cuzzocrea S, Pedata F, Cechedotto D, Popa-Wagner A (2011) Cognitive impairment with vascular impairment and degeneration. *Curr Neurovasc Res* 8:342–350
- Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreasou E, Zalonis I, Vassilopoulos D (2009) CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol* 16:205–211
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreassen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirtila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302:385–393
- Schmidtke K, Hermeneit S (2008) High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnestic MCI patients. *Int Psychogeriatr* 20:96–108
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5:228–234
- Hertz J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O (2010) Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis* 21:1119–1128
- Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1–42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69:98–106
- Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Herve D, Gschwendtner A, Mewald Y, Opherk C, Chabriat H, Dichgans M (2013) Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging* 34:400–407
- Pluta R, Ulamek M, Jablonski M (2009) Alzheimer's mechanisms in ischemic brain degeneration. *Anat Rec (Hoboken)* 292:1863–1881
- Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW (2004) Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Res* 1022:30–38
- Zheng GQ, Wang XM, Wang Y, Wang XT (2010) Tau as a potential novel therapeutic target in ischemic stroke. *J Cell Biochem* 109:26–29
- Bielewicz J, Kurzepa J, Czekajska-Chehab E, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H (2011) Does serum Tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *J Mol Neurosci* 43: 241–245
- Bitsch A, Horn C, Kemmling Y, Seipelt M, Hellenbrand U, Stiefel M, Ciesielczyk B, Cepek L, Bahn E, Ratzka P, Prange H, Otto M (2002) Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 47:45–51
- Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M (2006) Neuron-specific enolase and tau protein as neuro biochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 108:558–563
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 42:2672–2713

VI. Zusammenfassung

Im Rahmen der Demenzdiagnostik erweist sich neben der neuropsychologischen Testung und der Bildgebung zunehmend die Untersuchung der Demenzmarker im Liquor als eine wichtige Säule der Diagnostik. Nachdem die Relevanz der Marker T-Tau, P-Tau, A β 42 und A β 40 für die AD-Diagnose erkannt worden ist, gilt es, die Marker auch bei anderen ZNS Erkrankungen zu untersuchen. Im klinischen Alltag werden neben der zu untersuchenden Demenz oft auch alterstypische Komorbiditäten präsentiert, deren Einfluss auf das Liquorprofil hinsichtlich einer korrekten Interpretation und Diagnosefindung vorab geklärt werden sollte.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich in drei zentralen Punkten von den in der Literatur bisher publizierten Studien:

1. Hohe Zahl an untersuchten Liquorproben

Durch unsere 348 vollständigen Datensätze erreichen wir eine deutlich höhere Aussagekraft als viele bisherige Studien.

2. Einbeziehung von mehreren relevanten neurologischen Krankheitsbildern

Da Patienten im klinischen Alltag oft eine gewisse Bandbreite an neurologischen Erkrankungen aufweisen, galt es eine mögliche Einflussnahme auch von nicht-dementiellen Erkrankungen auf die Demenzmarker zu untersuchen.

3. Umfangreiche Auswertung aller derzeit eingesetzten Liquorbiomarker

Die Trennschärfe zwischen den Diagnosegruppen bzgl. der in der Demenzdiagnostik etablierten Marker T-Tau, P-Tau und A β 42 sowie das Verhalten im Krankheitsprogress sind integraler Bestandteil dieser Arbeit. Versuchsweise wurden auch neue Quotienten aus den vorhandenen Liquormarkern gebildet und auf ihre Nutzbarkeit und statistische Signifikanz hin untersucht.

Zusammenfassend wird im Rahmen der vorliegenden Dissertation und den sich daraus ergebenden Publikationen die Bedeutung und Notwendigkeit der Bestimmung von

Biomarkern im Liquor im Rahmen der Demenzdiagnostik unterstrichen und eine Abgrenzbarkeit einzelner Demenzformen mithilfe dieser Liquorproteine betont.

Zur Erstellung der Datenbank nutzten wir die hausinternen Daten aus dem Liquorlabor in Zusammenschau mit der stationär erfolgten weiteren Diagnostik. Retrospektiv konnten Diagnose und Liquorprofil in Zusammenhang gebracht sowie zusätzliche Informationen aus den jeweiligen Arztbriefen genutzt werden, um möglichst viele Informationen zu den einzelnen Patienten und ihrem klinischen Erscheinungsbild zusammenzutragen.

Wir verglichen die einzelnen Biomarker der Diagnosegruppen untereinander (Abb. 5-7), konzentrierten uns auf die auffälligsten Aspekte, setzten diese anschließend in Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten und werteten sie im Rahmen der beiden Publikationen genau aus.

Erste Publikation

Die erste Arbeit beschreibt die detektierte **Unterscheidbarkeit des Liquorprofils von LBD und MP.**

Diese bewiesen wir durch die Beobachtung stark erniedrigter A β 42-Konzentrationen, leicht erhöhten T- und P-Taus und normaler ratio Werte bei LBD, während das Liquorprofil der MP Patienten unauffällig blieb. Das Ausmaß der Veränderungen der Demenzmarker bei LBD korrelierte zudem mit der Krankheitsprogredienz.

Dem gegenüber zeigten die Patienten, die sich noch im Anfangsstadium der Erkrankung befanden und eine nur mäßige Symptomatik aufwiesen, allenfalls minimale Veränderungen im Liquor. Besonderes Augenmerk bzgl. der differentialdiagnostischen Relevanz lag hierbei auf den stark abfallenden A β 42 Werten der LBD Patienten, welche besonders in Form der neu gebildeten ratios $\frac{A\beta 42}{P-Tau}$ und $\frac{A\beta 42}{T-Tau}$ eine Diagnose deutlich untermauern konnten und zur Unterscheidbarkeit von LBD und MP beitrugen. Im Falle unserer LBD-Gruppe schien der pathognomonisch rasche kognitive Abbau von einer signifikanten Abnahme dieser Marker begleitet zu sein.

Zudem zeigte sich P-Tau in der AD-Gruppe erhöht, was in Kombination mit dem ebenfalls erhöhten T-Tau, dem leicht erniedrigten A β 42 und dem ratio $\frac{A\beta 42}{A\beta 40} \cdot 10 < 1,0$ als bekannte Parameterkonfiguration diese Diagnose labordiagnostisch bestätigte.

Zweite Publikation

Die zweite Arbeit beschreibt die detektierte **Ähnlichkeit der Liquorprofile von AD und ischämischen Ereignissen.**

Stark erhöhte T-Tau Werte traten vorrangig nach ischämischen Schlaganfällen auf, wobei die Höhe des gemessenen Wertes positiv mit der Größe des Infarktareals korrelierte und die höchsten Werte in den subakuten Stadien erreicht wurden (Infarktalter zwischen einer Woche und einem Monat) (Abb. 8). Im zeitlichen Verlauf (Infarktalter > 1 Monat) normalisierten sich die T-Tau Werte wieder. Statistisch signifikant ließen sich die Liquorprofile der Schlaganfallpatienten jedoch nicht von denen der AD Patienten unterscheiden. Trat ein ischämisches Ereignis bei vorbestehender AD auf, so fanden sich bei diesen Patienten sogar die höchsten T-Tau Werte aller Diagnosegruppen der zweiten Publikation wieder.

Tau als neuronaler Destruktionsmarker steigt verständlicherweise nicht nur bei chronisch-degenerativen Prozessen, sondern auch akut nach Insult.

Besteht bezüglich der Ätiologie erhöhter Tau-Werte eine Unsicherheit, ob ein Anstieg im Rahmen einer AD oder Insults erfolgte, so empfiehlt sich die Wiederholung der Liquordiagnostik nach 4-6 Monaten: normalisieren sich die T-Tau Werte wieder, so waren sie zuvor der postischämischen Zell-Lyse zuzuschreiben.

Kommt bei erhöhten T-Tau-Werten eine ggf. schleichend oder abrupt auftretende geistige Beeinträchtigung hinzu, kann zeitnah eine sichere Beurteilung mittels Bildgebung erfolgen, durch die sich ein akut ischämisches Ereignis von chronisch vaskulären Veränderungen unterscheiden lässt.

Von ebensolcher Bedeutung erscheint eine bildgebende Untersuchung im Rahmen der Demenzdiagnostik, um eine ischämisch-vaskuläre Genese auszuschließen bzw. nachzuweisen.

Überblick, Gesamtzusammenhang und Ausblick

In Anbetracht der zunehmenden Lebenserwartung sollten neben AD auch andere mit dem Alterungsprozess vergesellschaftete Erkrankungsformen wie z.B. vaskuläre Pathologien berücksichtigt werden, insbesondere wenn sie sich morphologisch auf das Gehirn auswirken. Da Veränderungen im Marklager vom Liquor des Ventrikelsystem drainiert und in diesem entsprechend wiedergespiegelt werden können, galt es herauszufinden, ob vaskuläre Prozesse wie VaD und ischämische Insulte ähnliche Liquorprofile aufweisen können wie eine AD, was bei ähnlicher Symptomkonstellation auch Berücksichtigung in der Befundinterpretation finden sollte.

Durch eine konfluierende Rekrutierung immer größerer Markareale können diese rein vaskulär bedingten Pathologien sogar selbst zu kognitiven Einbußen führen (VaD).

Vorsicht ist geboten bei der Interpretation einer auffälligen Proteinkonstellation im Rahmen vorausgegangener Schlaganfälle. Eine Bildgebung zwecks Detektion ischämischer Insulte oder Narben im Marklager ist absolut indiziert, auch hinsichtlich des Ausschlusses anderer zugrundeliegender Ursachen für eine dementielle Symptomatik.

In Zeiten, in denen wir davon ausgehen können, lange zu leben, nimmt die Angst zu, dass unsere Persönlichkeit und unsere kognitiven Fähigkeiten im Alter beeinträchtigt werden könnten. Ein Schritt in die richtige Richtung ist eine sichere Diagnosestellung, für die wir hoffentlich einen kleinen Beitrag leisten konnten. Weitere Therapiekonzepte mögen folgen.

VII. Literaturangaben

Aerts MB, Esselink RA, Claassen JA, Abdo WF, Bloem BR, Verbeek MM (2011) CSF Tau, A_β42 and MHPG Differentiate Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 27(2):377-84

Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, Blennow K, Londos E (2011) The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 26(1):100-5

Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Zschr. Psychiat.*, 64., 146-148, Hrsg. Georg Reimer, Berlin

Barber R, Panikkar A, McKeith IG (2001) Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry*. 16 Suppl 1:12-8

Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, Swarm R, Yarasheski KE, Holtzman DM (2006) Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med.* 12(7):856-861

Beridze M, Sanikidze T, Shakarishvili R; Intskirveli N, Bornstein NM (2011) Selected acute phase CSF factors in ischemic stroke: findings and prognostic value. *BMC Neurol.* 11: 41

Biagioli MC, Galvin JE (2011) Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 1(2):127-139

Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K, Smirnov A, Cepek L, Trenkwalder C, Ruther E (2006) CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 129 (5): 1177-1187

Bickel H (2012) Epidemiologie der Demenz. Informationsblatt - Das Wichtigste 1. Hrsg. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz, Berlin

Bickel H (2000) Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen* (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany) 62(4): 211-218.

Bielewicz J, Kurzepa J, Czekajska-Chehab E, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H (2011) Does serum Tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *J Mol Neurosci* 43(3) :241-5

Bitsch A, Horn C, Kemmling Y, Seipelt M, Hellenbrand U, Stiefel M, Ciesielczyk B, Cepek L, Bahn E, Ratzka P, Prange H, Otto M (2002) Serum tau protein as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 47 (1):45-51

Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, Nordlund A, Lind K, Zetterberg H, Edman A, Blennow K, Wallin A (2009) Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 28(4):348-56

Boban M, Grbić K, Mladinov M, Hof PR, Süssmair C, Ackl N, Stanić G, Bader B, Danek A, Simić G (2008) Cerebrospinal fluid markers in differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Coll Antropol.* 32 Suppl 1:31-6

Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, Messer J, Oroszlan K, Rauchenberger R, Richter WF, Rothe C, Urban M, Bardroff M, Winter M, Nordstedt C, Loetscher H (2012) Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . *J Alzheimers Dis.* 28(1):49-69

Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Delaroche O, Lamy E, Evrard C, Charriau T, Bretonnière C, Damier P, Derkinderen P, Vercelletto M (2012) Value of neuropsychological testing, imaging, and CSF biomarkers for the differential diagnosis and prognosis of clinically ambiguous dementia. *J Alzheimers Dis.* 28(2):323-36

Braak H, Braak E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239 - 259

Brouns R, De Vil B, Cras P, Surgeloose D, Marien P, De Deyn P (2010) Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry* vol. 56 no. 3 451-458

Brüggemann J, Gerber H, Schwegler F, Theis S, Wagner A, Wilcke-Kros M (2007): Qualität in der ambulanten und stationären Pflege - 2. Bericht des MDS nach § 118 Abs. 4 SGB XI. Hrsg. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Essen

Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin ÅK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal Fluid Levels of β -Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69(1):98

Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Valldeoriola F, Muñoz E, Ezquerre M, Ríos J, Tolosa E (2009) Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:2203-2210

De Jong D, Jansen RW, Kremer BP, Verbeek MM (2006) Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61(7):755-8

De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, Coart E, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K, Shaw L, Trojanowski JQ (2010) Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol.* 67(8):949-56

Deuschl G, Maier W (2009) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nerven-heilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Demenzen. AWMF online

Diniz BS, Pinto Júnior JA, Forlenza OV (2008) Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-Amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry.* 9(3):172-82

drmcdougall.com/misc/2004nl/040600pualzheimer.htm

Duffy PO, Tennyson VM (1965) Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus caeruleus in Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 24: 398-414

EB (2012) Alzheimer-Diagnose: Referenzzentrum für automatisierte Hippokampusvolumetrie. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(13): A-658 / B-571 / C-567, S. 56

Engelborghs S, Le Bastard N (2012) The role of CSF biomarkers in the diagnostic work-up of mixed vascular-degenerative dementia. *J Neurol Sci.* 15;322(1-2):197-9

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne J, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A (2004) Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 351

Emre, M, Aarsland, D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S (2007) Clinical Diagnosis Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disorders* Vol. 22 (12) 1689-1707

Formichi P, Parnetti L, Radi E, Cevenini G, Dotti MT, Federico A (2008) CSF levels of beta-amyloid 1-42, tau and phosphorylated tau protein in CADASIL. *Eur J Neurol.* 15(11):1252-5

Gloeckner SF, Meyne F, Wagner F, Heinemann U, Krasnianski A, B. Meissner, Zerr I (2008) Quantitative Analysis of Transthyretin, Tau and Amyloid- β in Patients with Dementia. *J Alzheimers Dis.* 14(1):17-25

Goedert M (1993) Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 16(11):460-5

Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42(9):2672-713

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, 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, 228-234

Harding AJ, Broe GA, Halliday GM (2002) Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 125, 391-403

Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O (2011) Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis* 21:1119-1128

Henriksen AL, Dennis C, Setter SM, Tran JT (2006) Dementia with Lewy Bodies: Therapeutic Opportunities and Pitfalls. *Consult Pharm* 21(7):563-575

Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele I, Vanmechelen E, Blennow K (2000) Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis.* 2:199-206

Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Jensen C, Davidsson P, Blennow K (2001) Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett.* 2001;297:187-190

Imbimbo BP, Ottonello S, Frisardi V, Solfrizzi V, Greco A, Seripa D, Pilotto A, Panza F (2012) Solanezumab for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 8(2):135-49.

Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, Blennow K, Rosengren L, Pantoni L, Inzitari D, Wallin A (2010) Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions - cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol.* 17(3):377-82

Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Takuda T, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T (2010) Differential levels of alpha-synuclein, beta-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:608-610

Khan NA, Amrita Kanchan A, Rao TSS (2011) Neuropsychological outcome of stroke in elderly. *Indian Journal of Geriatric Mental Health* Vol. 7 (2): 51-67

Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, Nagels G, De Deyn PP, Engelborghs S (2009) Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int.* 55(4):214-8

Lanari A, Parnetti L (2009) Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting. *ScientificWorldJournal*. 15;9:961-6

Le Bastard N, Martin JJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, De Deyn PP, Engelborghs S (2010) Added diagnostic value of CSF biomarkers in differential dementia diagnosis. *Neurobiol Aging* 31(11) :1867-76

Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302, 385-393

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 27;65(12):1992

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

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brian JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P (2000) Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 54:1050-1058

McKeith IG, Spano PF, Del Ser T (2000b) Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: results of a randomised placebo-controlled international study. *Lancet* 356, 2031 - 2036

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium Neurology 65(12):1863-72

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (7): 939–44

Meyne, F., Gloeckner SF, Ciesielczyk B, Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Zerr I (2009) Total Prion Protein Levels in the Cerebrospinal Fluid are Reduced in Patients with Various Neurological Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease* 17, 863–873 863

Mitchell AJ (2009) CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(9):966-75

Mollenhauer B., Esselmann H, Trenkwalder C, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar H, Otto M (2011) CSF Amyloid- β Peptides in Neuropathologically Diagnosed Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *JAD Vol.24 Nr.2/2011* 383-391

Mukaetova-Ladinska EB, Monteith R., Perry EK (2010) Cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with Lewy bodies. *Int J Alzheimers Dis* 2010:536538

Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM, Bouwman FH, Kok A, van Elk EJ, Scheltens P, Blankenstein MA (2010) Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. *Clin Chem.* 56(2):248-53

Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y (2004) Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord;19:60-7*

Öhrfelt A, Andreasson U, Simon A, Zetterberg H, Edman Å, Potter W, Holder D, Devanarayan V, Seeburger J, Smith JAD, Blennow K, Wallin A (2011) Screening for new biomarkers for subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 1(1): 31–42

Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, Thal LJ (1998) Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 51: 351-357 66

Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I, Vassilopoulos D (2009) CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol.* 16(2):205-11

Parnetti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E, 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* 22:77-78

Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P (2008) Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry* 64:850-855

Pluta R, Jolkonen J, Cuzzocrea S, Pedata F, Cechetto D, Popa-Wagner A (2011) Cognitive impairment with vascular impairment and degeneration. *Curr Neurovasc Res.* 8(4):342-50

Pluta R, Ulamer M, Jablonski M (2009) Alzheimer's Mechanism in Ischemic Brain Degeneration. *The Anatomical Record* 292: 1863-1881

Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, review article, 329-344

Ravaglia S, Bini P, Sinforiani E, Franciotta D, Zardini E, Tosca P, Moglia A, Costa A (2008) Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Sci.* 29(6):417-23

Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, Jagust WJ, Chui HC (2007) Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 130(Pt 3):731-9

Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, Chen K, Pipe JG, Maze S, Belden C, Maarouf CL, Thiyyagura P, Mo H, Hunter JM, Kokjohn TA, Walker DG, Kruchowsky JC, Belohlavek M, Sabbagh MN, Beach TG (2012) Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag.* 8:599-611

Saenger AK, Christenson RH (2010) Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment. *Review Clinical Chemistry* 56:1 21-33

Samuel W, Caliguri M, Galasko D (2000) Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. International Journal of Geriatric Psychiatry, 15, 794 -802

Schmidtke K, Hermeneit S (2008) High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnestic MCI patients. Int Psychogeriatr. 20(1):96-108

Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, Pijnenburg YA, Blankenstein MA, Rozemuller AJ, Scheltens P, van der Flier WM (2012) Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. Neurology. 3;78(1):47-54

Selnes P, Blennow K, Zetterberg H, Grambaite R, Rosengren L, Johnsen L, Stenset V, Fladby T (2010) Effects of cerebrovascular disease on amyloid precursor protein metabolites in cerebrospinal fluid. Cerebrospinal Fluid Res. 7: 10

Skogseth RE, Fladby T, Mulugeta E, Aarsland D (2011) Biomarkers in spinal fluid of patients with dementia. Tidsskr Nor Laegeforen. 15;131(22):2235-8

Slooter AJC, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MMB, Van Broeckhoven C, van Duijn CM (1998) Risk Estimates of Dementia by Apolipoprotein E Genotypes From a Population-Based Incidence Study: The Rotterdam Study. Arch Neurol. 55(7):964-968

Spies PE, Slats D, Sjögren JM, Kremer BP, Verhey FR, Rikkert MG, Verbeek MM (2010) The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. Curr Alzheimer Res. 7(5):470-6

Stefanova E, Pavlovic A, Jovanovic Z, Veselinovic N, Despotovic I, Stojkovic T, Sternic N, Kostic V (2012) Vascular risk factors in Alzheimer's disease - Preliminary report. J Neurol Sci 15;322(1-2):166-9

Streltsov VA, Varghese JN, Masters CL, Nuttall SD (2011) Crystal Structure of the Amyloid- β 3 Fragment Provides a Model for Oligomer Formation in Alzheimer's Disease. The Journal of Neuroscience 31(4):1419 –1426

Thawee poksomboon J, Senanarong V, Poungvarin N, Chakorn T, Siwasariyanon N, Washirutmangkur L, Udompunthruk S (2011) Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai.* 94 Suppl 1:S77-83.

Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J (2006) What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* 129:729-735

Van der Hiele, K: EEG during memory activation. *Med. Diss.* Leiden 2007

van der Vlies AE, Verwey NA, Bouwman FH, Blankenstein MA, Klein M, Scheltens P, van der Flier WM (2009) CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology* 72; 1056-1061

van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Scheltens P (2011) Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 49(3):353-66

Varges D, Jung K, Gawinecka J, Heinemann U, Schmitz M, von Ahsen N, Krasnianski A, Armstrong VW, Zerr I (2011) Amyloid- β 1-42 levels are modified by apolipoprotein E ϵ 4 in Creutzfeldt-Jakob disease in a similar manner as in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 23 (4): 717-26

Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 1858-1862

Weisman D, McKeith I. (2007) Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 27:42-47

Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW (2004) Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Res.* 1022(1-2):30-8

Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB (2012) Carotid Atherosclerosis and Prospective Risk of Dementia. *Stroke* 43(12):3319-24

Weyer S (2005): Altersdemenz - Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 28. Hrsg. Robert Koch Institut, Berlin

WHO, Dilling H, Mombour W (2008): Internationale Klassifikation psychischer Störungen.ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Bern, Huber

Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M (2006) Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 108(6):558-63

Zerr I, Bodemer M, Racker S, Grosche S, Poser S, Kretzschmar HA, Weber T (1995) Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 345; 1609–1610

Zheng GQ, Wang XM, Wang Y, Wang XT (2010) Tau as a potential novel therapeutic target in ischemic stroke. *Journal of Cellular Biochemistry* Vol. 109 (1); 26–29

Zieren N, Duering' M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Hervé D, Gschwendtner A, Opherd C, Chabria H, Dichgans M, Mewald Y (2012) Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging* Vol. 34, (2), Page No: 400-407

Danksagung

Frau Univ.-Prof. Dr. Inga Zerr danke ich für die Vergabe dieser Arbeit und für die Möglichkeit, an einer Thematik arbeiten zu können, die mich persönlich nicht nur sehr interessiert, sondern auch in meiner beruflichen Zukunft einen Schwerpunkt darstellen soll.

Ich bedanke mich insbesondere für die intensive Betreuung auf diesem Weg, die Diskussionen und Anregungen, sowie die Ermöglichung und Unterstützung dabei, die Ergebnisse auch publizieren zu können.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Liquorlabors des UMG, hierbei insbesondere Peter Lange bei der Recherche und Beschaffung geeigneter Proben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. Katharina Stoeck für die Unterstützung bei der Organisation der Arztbriefe und auch bei Jolanthe Ehrlich und Maja Schneider-Dominico, für das Editieren und ihre freundliche Hilfsbereitschaft, Geduld und Unterstützung bei vielen Fragen.

Lebenslauf

Ich wurde am 20. Juni 1987 als zweite Tochter des Allgemeinmediziners Dr. Gero Kärst und der Internistin Heidrun Kärst geb. Knüppel in Wolgast geboren. Nach dem 2006 bestandenen Abitur des Phillip-Otto-Runge Gymnasiums Wolgast habe ich mich im Wintersemester 2006/2007 zum Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen immatrikuliert. Das erste Staatsexamen absolvierte ich im März 2009 und begann anschließend im 7. Fachsemester meine Doktorarbeit unter der Leitung von Frau Prof. Zerr mit dem Arbeitsthema „Wertigkeit der Liquorproteine t-tau, p-tau und Aß42 in der Demenz-Differentialdiagnostik-eine retrospektive Studie.“, deren Antrag bei der lokalen Ethikkommission in deren Sitzung vom 22.07.2010 ein positives Votum bekam (Antragsnummer: 16/7/10).

Mein Praktisches Jahr begann im Februar 2012 zunächst mit meinem Wahlfach Neurologie im ersten Tertial, welches ich in den Asklepios-Kliniken Schildautal/Seesen absolvierte. Im Anschluss folgte im internistischen zweiten Tertial die Arbeit sowohl auf einer hämatologischen Station als auch in der Kardiologie und im abschließenden chirurgischen Tertial die Arbeit auf einer allgemein- und viszeralchirurgischen Station. Beide letzten Tertiale absolvierte ich im Universitätsklinikum Göttingen.

Nach erfolgter Approbation im Sommersemester 2013 begann ich meine fachärztliche neurologische Weiterbildung ab dem Juni 2013 im Katholischen Klinikum Koblenz-Montabaur.