Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

Differenzierung dementieller Erkrankungen durch Kombination verschiedener Parameter im Liquor

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Daniel Schöttle
geboren in Pforzheim

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichtserstatter: Prof. Dr. Hayrettin Tumani
2. Berichtserstatter: Priv.-Doz. Dr. Martin Ruchsow
Tag der Promotion: 21.11.2008

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Die Alzheimer Demenz 1

1.2 Die leichte kognitive Einschränkung – die „mild cognitive impairment“ 5

1.3 Die vaskuläre Demenz und die gemischte Demenz 7

1.4 Depressionen 11

1.5 Biomarker im CSF 15

1.6 Fragestellung 20

2 Materialien und Methoden 22

2.1 Tau-Protein 22

2.2 Phospho-Tau 24

2.3 Beta-Amyloid 26

2.4 Beta-Amyloid (1-40/42) oder (1-42/40)-Ratio 28

2.5 S100b 30

2.6 Albuminquotient, IgG-, IgM, IgA-Bestimmung 32

2.7 Patientengut 33

2.9 Messung des Phospho-Tau-Proteins (181 P) 49

2.10 Messung des Beta-Amyloids (1-42) 51

2.11 Bestimmung des Beta-Amyloids (1-42) und (1-40), mit dem Assay von The Genetics Company, Zürich : 53

2.12 Messung des Proteins S100B 55

2.13 Statistische Vorgehensweise 60

3 Ergebnisse 63

3.1 Einzelparameteranalyse 63

3.2 Diskriminanzanalyse 98

4 Diskussion 103

4.1 Einzelparameteranalyse 103

4.2 Vergleich der Parameter der Einzelwertanalyse 146

4.3 Kombination der verschiedenen Parameter durch die multivariate Diskriminanzanalyse 148

5 Zusammenfassung 154

6 Literaturverzeichnis 156

7 Anhang 187
7.1 Tau-Protein 187
7.2 Phospho-Tau 197
7.3 Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) 206
7.4 Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) 216
7.5 Beta-Aymloid (1-40) (The Genetics Company, Zürich) 224
7.6 Beta-Amyloid Ratio (1-42/40) x 10 231
7.7 Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) 239
7.8 S100 247
8 Danksagung 257

Abkürzungsverzeichnis

Abeta	Beta-Amyloid
Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer-Demenz
ADDTC	Alzheimer´s Disease Diagnostic and Treatment Centers Criteria
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloidvorläuferprotein
AUC	Area under the curve
B.-Amyl. oder B.-A.	Beta-Amyloid
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual- 4th Revision
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDG-PET	Fluor-Deoxyglykose positron emission computed tomography
FTD	frontotemporale Demenz
GD	Gemischte Demenz
ICD-10	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-10th Revision
Ig	Immunglobulin
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MW	Mittelwert
PHF	paired helical filaments
P-Tau	Phospho-Tau

RNS	Ribonukleinsäure
ROC	receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung
Sens.	Sensitivität
SPECT	single photon emission computed tomography
Spez.	Spezifität
Tab.	Tabelle
VD	Vaskuläre Demenz
WHO	World Health Organization

Die Kenntnis gängiger Abkürzungen wie etc., uvm. wird vorausgesetzt.

1 Einleitung

1.1 Die Alzheimer Demenz

1.1.1 Epidemiologie der Alzheimer Demenz

Die Diagnose und Therapie dementieller Erkrankungen hat in den letzten Jahren mit dem Anstieg der Lebenserwartung und dem damit einhergehenden Anstieg der Prävalenz dieser zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Im Jahr 1907 beschrieb Alois Alzheimer zum ersten Mal das Krankheitsbild der Demenz [5]. Es handelt sich um eine Erkrankung, die hauptsächlich das Zentralnervensystem betrifft und mit 50-70% die häufigste aller Demenzen ist [56]. Gefolgt von vaskulär-hypoxisch bedingten dementiellen Erkrankungen und Lewy-Körper-Demenzen [145].

Die kognitiven Störungen umfassen mehrere Bereiche, dabei überwiegen Gedächtnis- und Denkstörungen, die eine Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer Alltagsaktivitäten zur Folge haben [7; 71]. Diese beginnen wahrscheinlich zwanzig bis dreißig Jahre vor dem Erscheinen der ersten klinischen Symptome [64].

Neben kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Diabetes ist die Alzheimer Demenz in den Industriestaaten die vierthäufigste Todesursache [165]. In Deutschland wird von etwa 1 000 000 Erkrankten ausgegangen, aufgrund der wachsenden Anzahl älterer Menschen wird die Zahl der Betroffenen in den nächsten Jahren noch deutlich zunehmen [31].

Die Wahrscheinlichkeit an einer Demenz im Alter von über 65 Jahren zu erkranken, beträgt für Männer 16% und für Frauen, bedingt durch ihre höhere Lebenserwartung, 34,5% [230]. Die Prävalenz verdoppelt sich ab dem 65. Lebensjahr etwa alle fünf Jahre und steigt von 1,4% auf etwa 30% bei den über 90-jährigen an [132].

Die Zahlen verdeutlichen die Dringlichkeit einer möglichst früh einsetzenden Therapie, deren Grundlage eine gesicherte Diagnose ist.

1.1.2 Diagnostik und Eigenschaften der Alzheimer Demenz

In spezialisierten Zentren wird die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit 80-90% diagnostischer Trefferquote erfasst [60; 144; 199; 321]. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Diagnose oft erst in fortgeschrittenen Stadien oder nach einem längeren Beobachtungszeitraum gestellt wird. In peripheren Kliniken, in denen oft frühere Erkrankungsstadien zu sehen sind und weniger Patienten wie in den oben genannten Zentren untersucht werden, ist die Trefferquote wahrscheinlich beträchtlich niedriger.

Eine pharmakologische Therapie ist in früheren Stadien, in denen die Neurodegeneration noch nicht so fortgeschritten ist, am effektivsten, jedoch abhängig von einer gesicherten Diagnose.

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine Erkrankung aus dem dementiellen Formenkreis stützt sich auf aufwendige neuropsychologische, neuropsychiatrische, bildgebende und biochemische Untersuchungen [7; 60; 199; 221; 258]. Die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ wird dann als Ausschlussdiagnose gestellt.

Neuropsychologische Verfahren ermöglichen die differenzierte Überprüfung kognitiver Funktionen. Erhaltene und gestörte diagnostisch relevante Teilleistungen können somit voneinander getrennt dargestellt werden. Zur ersten Einschätzung kognitiver Störungen wird oft der MMSE [81] verwendet. Bei Verdacht auf einen dementiellen Prozess kann zusätzlich ein sensitiverer Test wie der CERAD (The Consortium to establish a registry for Alzheimer‘s Disease) durchgeführt werden [265] und speziellere neuropsychologische Testverfahren angewandt werden.

Der Fremdanamnese kommt zusätzlich eine große Bedeutung zu, da die Patienten die kognitiven Einschränkungen bagatellisieren oder in geringerer Ausprägung wahrnehmen.

Bildgebende Verfahren sollten ebenfalls eingesetzt werden [168]. Mit diesen findet man neuropathologisch bei der Alzheimer Demenz eine Hirnatrophie, bedingt durch den Untergang von Nervenparenchym, die sich in der Erweiterung der Hirnventrikel und der äußeren Liquorräume zeigt.

Parietal- und Temporallappen sind am stärksten betroffen [152] und charakteristisch für diese Demenz. Volumenmessungen zeigen eine Atrophie des Hippocampus [178].

Untersuchungen wie die SPECT (single photon emission computed tomography), ermöglichen die Darstellung des Blutflusses und der Stoffwechselsituation in bestimmten Bereichen des Gehirns. Die Sensitivität (87 %) und Spezifität (72 %) ist dabei durchaus vergleichbar mit neuropsychologischen und klinischen Testverfahren [45]. Ein diagnostischer Gewinn in der Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten von etwa 10 % kann somit erzielt werden [142; 151]. Ein weiteres Verfahren, mit dem der zerebrale Glucosestoffwechsel dargestellt werden kann, ist das FDG PET (Fluor-Deoxyglykose positron emission computed tomography). Mit diesem Verfahren kann eine qualitative und quantitative Aussage mit sehr guter räumlicher und zeitlicher Auflösung getroffen werden. Die Sensitivität (93 %) ist hierbei sehr gut bei mittlerer Spezifität (76 %) [282]. Im direkten Vergleich ist die PET der SPECT überlegen, jedoch weitaus kostspieliger [116].

Laborparameter, wie der Vitamin B12-Spiegel, das Blutbild und die Serumelektrolyte usw. sollten ebenfalls kontrolliert werden [168]. Differentialdiagnostisch muss auch eine Depression ausgeschlossen werden [168].

Verschiedene Biomarker im Liquor werden, wie unten aufgeführt, ebenfalls zur Diagnostik eingesetzt. Die vielversprechendsten Daten liegen bisher zum Tau-Protein, Phospho-Tau und Beta-Amyloid vor (Übersicht der Studien bei [42]).

Die zumeist angewandten Diagnoseinstrumente sind das ICD-10 [71], DSM-IV [7] und die NINCDS-ADRDA-Kriterien [32], wobei letztere bei der vorliegenden Arbeit zur Diagnostik eingesetzt wurden.

1.1.3 Genetische Prädisposition

Eine familiäre Disposition liegt zwar in 25-40% vor, jedoch mit familiären, meist dominant erblichen Formen mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. bis 45. Lebensjahr in nur 7% der Fälle.

Bei diesen Patienten lassen sich Punktmutationen in denen Genen für das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf Chromosom 21, Präsenilin 1 auf Chromosom 14 und Präsenilin 2 auf Chromosom 1 nachweisen. Diese führen zu Veränderungen in der Proteolyse von APP und der vermehrten Bildung und Ablagerung des neurotoxischen Beta-Amyloid (1-42) [275; 315].

Die Mehrzahl der an der Alzheimerdemenz erkrankten Patienten gehört jedoch zu den sporadischen Fällen. Die Übereinstimmung der klinischen und neuropathologischen Befunde lassen jedoch Rückschlüsse auf beide Entstehungsformen zu.

Ein weiteres Gen, das als Risikofaktor für die Entstehung der sporadischen Alzheimer Demenz und der familiären Demenz mit spätem Beginn [305] identifiziert wurde ist das auf Chromosom 19 gelegene Gen für Apolipoprotein E.

Es existieren drei Polymorphismen des Gens, die Allele E2, E3 und E4, die sechs unterschiedliche Genkombinationen zulassen. Die Träger eines E4-Allels haben ein 2-4-fach erhöhtes Risiko an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken.

Homozygote mit zwei Allelen ein 10-13-fach erhöhtes Risiko. Als Schutzfaktor wird das E2-Allel vermutet [190; 266].

Es muss in diesem Zusammenhang jedoch klar gestellt werden, dass die Mehrzahl der E4 Träger keine Demenz entwickelt. Somit ist die Untersuchung als Screening-Verfahren nicht sinnvoll [168].

Die APOE-Gentypisierung kann bei V.a. eine Alzheimerdemenz für die klinische Routine nicht empfohlen werden, kann jedoch die Spezifität der Untersuchungen erhöhen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

1.1.4 Prognose und Therapie

Es gibt bislang keine Therapie der Alzheimerdemenz, die eine Heilung ermöglichen würde. Der kognitive Verfall kann höchstens hinausgezögert werden. Das Ziel einer medikamentösen Therapie liegt bisher in einer Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung.

Verschiedene Medikamente sind bislang zugelassen worden. An erster Stelle stehen die Cholinesterasehemmer. Diese sind bei leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz wirksam [73]. Für Donepezil, Rivastigmin und Galantamin liegen ebenfalls positive Ergebnisse vor [62]. Amantadin, Memantine, Selegilin und Statine können in ihrer Wirksamkeit noch nicht abschließend beurteilt werden, bieten jedoch vielversprechende Ansätze. Zusätzlich wird mit den Patienten (und Angehörigen) Psychoedukation, Gedächtnistraining, Ergotherapie, Physiotherapie etc. durchgeführt und die komorbiden Störungen (z. Bsp. Hörschwäche, Diabetes etc.) behandelt.

Die Überlebenszeit nach Feststellung einer Alzheimerdemenz beträgt in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien fünf [209] bis knapp zehn Jahre [339]. Die meisten der bisher durchgeführten Untersuchungen zu den mittleren Überlebenszeiten bezogen jedoch die Patienten nicht mit ein, die an einer rapide fortschreitenden Demenz erkrankt waren und so schnell starben, dass sie in eine Studie gar nicht integriert werden konnten. Der nächste Fehler, der oft gemacht wurde, ist der, die Überlebenszeit nach Eintritt in die Studie festzulegen [1; 2; 44; 106; 121; 304] und nicht den Beginn der Krankheit als Ausgangspunkt zu verwenden, wobei dieser natürlich schwer festzustellen ist.
Die mittlere Überlebensdauer nach Feststellung einer Alzheimerdemenz liegt somit bei bei 3,1-6,6 Jahren [351].

1.2 Die leichte kognitive Einschränkung – die „mild cognitive impairment“

1.2.1 Epidemiologie der „mild cognitive impairment“

Die Feststellung einer kognitiven Einschränkung beginnt nicht mit der Diagnose einer AD. In den letzten Jahren gewann die leichte kognitive Einschränkung, genannt „mild cognitve impairment“ [242] (MCI) zunehmend an Bedeutung.
Eine leichte kognitive Einschränkung, also der diskrete Verlust höherer kortikaler Funktionen, kann sowohl Zeichen des „normalen“ Alterungsprozesses sein, jedoch auch ein Hinweis auf die möglicherweise beginnende Entstehung eines dementiellen Prozesses.
Ungefähr 30% der 70-80-jährigen sind von einer verminderten kognitiven Leistung betroffen [343], von diesen werden 15 % pro Jahr, also in vier Jahren die Hälfte von ihnen, das Vollbild einer Demenz entwickelt haben [322; 343].

1.2.2 Diagnostik und Eigenschaften der „mild cognitive impairment“

Das Hauptkriterium für die Diagnose eines mild cognitive impairments ist das Fehlen von Zeichen, die für eine Demenz sprechen bei angegebener subjektiv empfundener Vergesslichkeit. Die Betroffenen können ihre Aktivitäten des täglichen Lebens problemlos bewältigen, leiden jedoch unter den subjektiv

wahrgenommenen Einbussen ihres Gedächtnisses. Diese „kleineren Vergesslichkeiten“ werden in den meisten Fällen von den Angehörigen bestätigt.
In neuropsychologischen Tests, wie zum Beispiel dem MMSE können die Patienten ein unauffälliges Testergebnis zeigen.
Es gibt verschiedene Definitionen des MCI. Die drei gebräuchlichsten lauten [33]:
-das anamnestische MCI: die am häufigsten verwendete Definition, bei der ausschliesslich Gedächtnisfunktionen betroffen sind. Dies kann das Kurz- und Langzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und das Erinnerungsvermögen bezüglich der eigenen Lebensgeschichte betreffen. Auffällig ist hier, dass zum Beispiel das Neuerlernen von Wörtern einer Liste und das Wiedergeben dieser bei den Patienten gestört ist.
- MCI, bei der multiple Funktionen betroffen sind: es sind verschiedene Domänen beeinträchtigt, wie zum Beispiel Ausfälle im Gedächtnis mit Sprachstörungen, sowie Störungen in der Raumwahrnehmung.
- MCI, ohne Gedächtnisstörung: hauptsächlich Frontalhirnzeichen wie sozial auffälliges Verhalten und gestörte exekutive Funktionen.

Aufgrund der unauffälligen Testergebnisse, dem jedoch deutlich höheren Risiko eine Demenz vom Alzheimertyp zu entwickeln und der Zugänglichkeit der Erkrankung zu einer Therapie, ist eine korrekte und möglichst frühzeitig zu stellende Diagnose erstrebenswert.
In einigen Studien, die Patienten mit einer „mild cognitive impairment“ longitudinal untersuchten, wurde festgestellt, dass diejenigen, die ein auffälliges Ergebnis in der Liquoruntersuchung besaßen, später zu einem hohen Prozentsatz eine Demenz entwickelten [12; 13; 15; 18; 95; 177; 182; 196; 251; 270]. Die Ergebnisse glichen denen von Patienten mit einer ausgeprägten Alzheimerdemenz, dies kann in autopsierten Hirnen von MCI-Patienten ebenso nachvollzogen werden [239]. Die enge Verbindung zwischen der Alzheimerdemenz und der MCI und die notwendige Abgrenzung zur die Altersnorm nicht überschreitenden Vergesslichkeit wird hieraus deutlich. Allerdings werden auch die Schwierigkeiten ersichtlich, eine frühe Diagnose anhand der Liquorparameter korrekt stellen zu können.
In dieser Arbeit wurde die Diagnose einer MCI nach den Kriterien von Petersen et al. gestellt [240].

1.2.3 Prognose und Therapie

Eine Prognose für die leichte kognitive Einschränkung ist schwer zu stellen. Wie oben erwähnt, wird in manchen Studien davon ausgegangen, dass 15% der Personen mit einer MCI eine Demenz innerhalb eines Jahres entwickeln werden [242; 322].

In anderen Studien wiederum wird davon ausgegangen, dass hauptsächlich der Teil der Patienten, mit einem der AD ähnlichen Biomarkerprofil, an einem fortschreitenden dementiellen Prozess leiden wird [12; 13; 15; 18; 95; 177; 182; 196; 251; 270].

Einige Autoren sind der Ansicht, dass die MCI einfach eine sich im frühesten Stadium befindende Alzheimerdemenz ist, die Unterscheidung der beiden Krankheiten also keinen Sinn macht [213; 214]. Dennoch bleibt festzustellen, dass schließlich nicht alle Patienten eine AD entwickeln werden, die Unterscheidung folglich wichtig ist [241; 243]. Eine vom üblichen Alterungsprozeß abweichende kognitive Einschränkung sollte sehr ernst genommen werden, wie aus der signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit eine Demenz zu entwickeln deutlich wird. Eine frühzeitige einsetzende Therapie (s. Alzeimer-Demenz) könnte die Erkrankung von Anfang an verlangsamen und somit die Zeit verlängern, in der die Lebensqualität der Patienten noch erhalten ist.

1.3 Die vaskuläre Demenz und die gemischte Demenz

1.3.1 Epidemiologie der vaskulären und gemischten Demenzen

Die vaskulären Demenzen wurden jahrelang als die häufigste Demenzform des Alters betrachtet, da die Alzheimerdemenz eher jüngeren Patienten zugeordnet wurde. In den siebziger Jahren setzte sich die Ansicht, begründet durch die Studie von Tomlinson et al. [325] durch, dass die Demenzformen, die in hohem Lebensalter gefunden werden, klinisch und pathologisch der Demenz vom Alzheimer-Typ ähnelten und somit dieser zugeordnet werden sollten. Die vaskulären Demenzen wurden zunehmend seltener, während die Demenzen vom Alzheimer-Typ vermehrt diagnostiziert wurden.

Die vaskulären Demenzen gehören heute zu den zweithäufigsten Demenzformen und machen etwa 10-15 % der Demenzfälle aus [114; 256]. Trotz ihrer Häufigkeit

sind die epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz der vaskulären Demenzen teils widersprüchlich in ihren Angaben.
Dies könnte an den verschiedenen Diagnosekriterien liegen und an den, wie bei allen epidemiologischen Untersuchungen, unterschiedlichen Studiendesigns.
Die vaskuläre Demenz kommt etwa doppelt so häufig bei Männern, wie bei Frauen vor, und nimmt, wie auch die Alzheimerdemenz, mit steigendem Alter zu [295].
Die Prävalenz liegt bei den über 65-jährigen bei 1-4%, bei den über 75-jährigen bei 2-8% [114].

1.3.2 Definition und Diagnostik der vaskulären Demenzen

Die vaskulären Demenzen stellen ein Syndrom verschiedener Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen dar, die durch Hirnschäden aufgrund vaskulärer Ereignisse entstehen.
Grundsätzlich kann gesagt werden, dass für die Diagnosestellung der Zusammenhang zwischen einem vaskulären Ereignis und dem Auftreten eines dementiellen Syndroms ein Zusammenhang vorliegen muss [6; 69].
Die vaskulären Demenzen bieten, trotz ihres ätiopathogenetischen gleichen Hintergrundes, ein heterogenes Bild, sowohl klinisch, als auch neuropathologisch.
Eine Übersicht bei Loeb und Meyer [189] verdeutlicht die Vielfalt. Multiinfarktdemenzen entstehen aufgrund mehrerer kardioembolischer oder thrombotischer Ereignisse. Die Binswanger-Erkrankung, der Status lacunaris und strategische Infarkte können unterschieden werden. Einzelne intrazerebrale Hämatome können die dementielle Symptomatik begründen, wie auch eine Mischung aus kortikalen und subkortikalen Demenzen.
Die aufgeführten Gruppen unterscheiden sich klinisch wiederum in den jeweils dominierenden neurologischen Ausfällen, können aber oft nicht klar voneinander differenziert werden.
Es existieren verschiedene Diagnosesysteme zur Erfassung von vaskulären Demenzen. Die wichtigsten sind die ADDTC (die „California“ Alzheimer´s Disease Diagnostic and Treatment Centers Criteria) [61], die WHO-Kriterien (World Health Organization Criteria, ICD-10) [71] DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual IV) [7] und die in der vorliegenden Arbeit zur Diagnoseerhebung verwendeten NINDS AIREN-Kriterien [258].

Wurden die Kriterien sowohl für eine AD als auch für eine vaskuläre Demenz erfüllt, erfolgte die Zuteilung in die Gruppe der gemischten Demenz, welche häufig zu finden ist.

So stellen sich in neuropathologischen Untersuchungen kaum rein vaskuläre Demenzen dar. Weitaus häufiger, zu über 40-80%, sind als Mischformen vorzufinden [146; 170]. Die Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Hypercholesterinämie gelten auch als Risikofaktoren für die Entstehung einer Alzheimerdemenz [48]. Hypercholesterinämie wurde mit der Ablagerung von Amyloidplaques in Verbindung gebracht [283; 300] und Bluthochdruck mit der Entstehung der Neurofibrillen assoziiert [244; 301]. Eine weitere Überschneidung, die die enge Verbindung oder vielleicht die additive oder sogar synergistische Wirkung der beiden Krankheiten zeigt, wurde in der „Nun-Studie“ [297]. gezeigt. Trotz gleichen Vorhandenseins von Plaques und neurofibrillären Ablagerungen (postmortem neuropathologisch nachgewiesen), wurde hauptsächlich bei denjenigen Patienten ein dementielles Syndrom gefunden, die vaskuläre Läsionen aufwiesen. Dies könnte therapeutische Konsequenzen haben.

Die Verbindung zu den anderen in dieser Arbeit untersuchten Gruppen, abseits der Alzheimerdemenz, wird auch deutlich, wenn man beachtet, dass depressiv-ängstliche Symptome nach einem vaskulären Insult oft der dementiellen Symptomatik vorangehen und Depressionen wiederum häufig mit vaskulären Demenzen in Verbindung gebracht werden. So sind die vaskulären Demenzen öfters mit depressiven Verstimmungen assoziiert, als dies bei den Alzheimerdemenzen zu beobachten ist [222].

Die sogenannte „post-stroke“-Depression kann die neuropsychologische Diagnostik erschweren, und kommt neben Auffälligkeiten, wie Verhaltensänderungen und Ängstlichkeit, in 18-54% nach einem Schlaganfall vor [307].

1.3.3 Prognose und Therapie

Die Therapie der vaskulären Demenzen orientiert sich einerseits an den zugrunde liegenden Erkrankungen und den Risikofaktoren, andererseits nimmt die Behandlung der kognitiven Defizite und Verhaltensänderungen eine besondere

Rolle ein. Häufig treten schubweise Veränderungen auf mit Intervallen, in denen die Erkrankung deutlicher zu Tage tritt.

Hierbei kommt der Behandlung der vaskulären Risikofaktoren, der Therapie der Hypertonie eine besondere Rolle zu. Um weitere vaskuläre Ereignisse bedingt durch den Bluthochdruck zu verhindern, erhält die Behandlung mit ACE-Hemmern eine große Bedeutung. Es konnte teilweise keine Änderung der dementiellen Symptomatik durch die Behandlung der Hypertonie gefunden werden [70], in anderen Studien, wie der SYST-EUR-Studie konnte eine 50 prozentige Verringerung der Inzidenz dementieller Erkankungen bei älteren Hypertoniepatienten gefunden werden. Es kann somit zu einer deutlichen Verringerung der kognitiven Einschränkungen im weiteren Verlauf der Demenz kommen [46; 82; 247]. Verschiedene andere Medikamente, wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Pentoxyphillin, sowie eine Vielzahl anderer, können durch unterschiedliche Wirkmechanismen, wie Beeinflussung der Fliesseigenschaften des Blutes oder z. Bsp, durch Fibrinogensenkung, einen positiven Effekt auf den Verlauf der Erkrankung und besonders die zunehmenden kognitiven Defizite haben [225]. Diese Behandlung ist nicht selbstverständlich, Moroney et al. [212] zeigten, dass demente Patienten weniger wahrscheinlich mit Acetylsalicylsäure behandelt werden als diejenigen bei denen kein dementielles Syndrom vorliegt.

Ferner sollte die Behandlung der zerebrovaskulären Grunderkrankung angegangen werden. Die Blutwerte sollten regelmäßig kontrolliert werden um z. Bsp. die Gerinnungswerte unter einer antikoagulatorischen Therapie regulieren zu können.

Gewichtsreduktion, Einstellung des Rauchens, Alkoholreduktion usw. sind weitere nicht-medikamentöse Verfahren, die der Entstehung, bzw. dem Wiederauftreten eines vaskulären Ereignisses entgegenwirken.

Die enge Verbindung der beiden Erkrankungen – der vaskulären Demenz und derjenigen vom Alzheimer-Typ – macht deutlich, dass die Therapien voneinander nicht klar getrennt werden können und Patienten mit beiden Demenzformen von einer möglichst frühzeitig einsetzenden cholinergen, antithrombotischen und antihypertensiven Therapie profitieren.

1.4 Depressionen

1.4.1 Epidemiologie der depressiven Erkrankungen

Die affektiven Erkrankungen, zu denen neben der unipolar verlaufenden Depression auch die bipolaren Erkrankungen, die Dysthymie und die Zyklothymie zählen, gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt und stellen die zweithäufigste Störung unter den psychischen Erkrankungen dar [246]. Lange Zeit wurde die Depression des Alters als eine gesonderte Krankheitsentität dargestellt, wie bei Kraepelin [171; 172], der die Bezeichnung „Involutionsdepression“ einführte, beschrieben wird.

Depressive Erkrankungen gelten als das häufigste psychische Problem bei älteren Menschen [24]. Die Einschätzung, dass diese häufiger bei Menschen über 65 Jahren auftreten ist mittlerweile überholt und stützt sich auf die klinischen Fälle, die bekanntlich schwierigere und schwerere Verläufe darstellen können. Insgesamt ist im Alter von einem eher niedrigeren Vorkommen depressiver Erkrankungen auszugehen als bei jüngeren Menschen [35; 36].

Die Prävalenz depressiver Erkrankungen bei den Senioren über 65 Jahren nach DSM-III wurde bei Frauen mit 1,4 % und bei Männern mit 0,4 % angegeben [341]. Auch hier zeigt sich, dass Frauen häufiger als Männer von einer Depression betroffen sind.

Die Untersuchungen zu den Prävalenzen bei allen Altersgruppen weisen deutliche Schwankungen auf. So wird von einer Lebenszeitprävalenz von unipolaren Depressionen (bezogen auf 100 Erwachsene) von 1,5 (Taiwan, Hwu et al. [128]) bis 19 (Beirut, Karam et al. [163]) ausgegangen. Für den deutschen Sprachraum ergab sich bei Wittchen et al. [350] eine Lebenszeitprävalenz von 14,3%.

Bei den Inzidenzraten ergeben sich Werte von 130-200 Erkrankungen bei Männern, bei den Frauen liegen die Werte bei 320-500 Neuerkrankungen je 100000 Einwohner und Jahr [34; 75].

Deutlich wurde bei allen Untersuchungen, dass Frauen ein 1,5-2,6-fach höheres Risiko besitzen an einer Depression zu erkranken als Männer [34; 340].

Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt bei 25-35 Jahren [340], das Risiko an einer Depression im Alter im Verhältnis zum jungen Erwachsenenalter zu erkranken ist nicht erhöht [84; 352].

Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Erkrankung wurden in diese Arbeit ebenfalls miteinbezogen.

1.4.2 Diagnostik und Eigenschaften der Depression

Die Depression im Senium unterscheidet sich nicht wesentlich von der des jüngeren Alters, wenngleich einige Unterschiede bemerkbar sind [192]. Häufig fallen die Patienten negativ ihrer Umwelt durch wiederholtes Klagen über somatische Symptome auf. Körperliche Erkrankungen, sich verstärkende Persönlichkeitsakzentuierungen und kognitive Defizite prägen neben der psychomotorischen Agitation oder Hemmung das Bild des depressiven alten Menschen [80].

Die Depression ist eine der hauptsächlichen Differentialdiagnosen der Demenz. Im Rahmen von affektiven Störungen kann es zu kognitiven Leistungseinbussen kommen [58; 74], meist trifft dies auf die älteren depressiven Menschen zu. Hierbei können exekutive, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen beeinträchtigt sein.

Sie können gleichzeitig vorkommen, als Reaktion auf eine Demenz oder bedingt durch die damit einhergehende soziale Isolation entstehen oder durch hirnstrukturelle Veränderungen, die entweder für die Demenz oder die Depression verantwortlich sind [219].

Der Begriff der sogenannten „Pseudodemenz“ wurde durch Wernicke [342] zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts eingeführt, der die im Rahmen eines „Ganser-Syndroms“ vorkommenden kognitiven Ausfälle beschreiben sollte. International erlangte der Begriff durch Kiloh [167] an Bedeutung, der in den sechziger Jahren über die kognitiven Defizite bei Patienten aufgrund psychischer Erkrankungen berichtete. Unabhängig davon, ob eine Demenz der Depression zugrunde liegt, muss diese behandelt werden. Dementielle Erkrankungen und Depressionen weisen eine hohe Komorbidität auf. Dabei lässt sich sagen, dass Parkinson [302]- und vaskuläre Demenzen [25; 249] häufiger mit einer depressiven Störung auftreten als dies bei den Patienten mit einer Alzheimer-Demenz der Fall ist. Die Angaben zu den Komorbiditätsraten sind sehr verschieden und bewegen sich zwischen 1,5 % und 87 % [25]. Eine depressive Erkrankung soll einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz darstellen,

so scheint die Odds-Ratio bei 2,0 zu liegen, wie bei einer Metaanalyse von Jorm et al. [155] herausgefunden wurde.

Diese sogenannte „Pseudodemenz“ ist durch einen umschriebenen Beginn gekennzeichnet. Es treten sowohl Störungen im Kurzzeit- als auch Langzeitgedächtnis auf. Die Patienten beklagen die kognitiven Defizite, welche unter Umständen durch Antidepressiva verstärkt werden. Auf Fragen wird oft mit „ich weiß nicht“ geantwortet, die Patienten erscheinen wenig kooperativ und sind in ihren sozialen Fähigkeiten auch schon zu Beginn der Erkrankung eingeschränkt.

Patienten mit einer beginnenden Demenz haben häufiger Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses. Der Beginn ist schleichend, Gedächtnislücken werden nicht beschrieben, kognitive Defizite oft bagatellisiert und durch Witze überspielt. Sie sind motiviert zu antworten und kooperativ, die sozialen Fähigkeiten oft lange erhalten.

Der Begriff der Pseudodemenz impliziert, dass die dementiellen Symptome nicht „tatsächlich“ vorhanden i.S. einer persisitierenden kognitiven Einschränkung, also reversibel sind. Longitudinale Untersuchungen zeigen jedoch, dass viele der Patienten mit einer „Pseudodemenz“ tatsächlich eine Demenz entwickeln werden. Kral et Emery [173] zeigten, dass knapp 90 % der Patienten, bei denen sich die pseudodementiellen Symptome wieder zurückgebildet hatten, in einem Zeitraum von vier bis achtzehn Jahren eine „echte“ Demenz entwickelten. 42 % der Patienten mit einer reversiblen Demenz entwickelten innerhalb von 33 Monaten bei Alexopoulos et al. [4] eine Demenz. Die Wahrscheinlichkeit eine Demenz zu entwickeln lag in dieser Studie um das knapp 4,7-fache höher bei den Patienten mit „pseudodementiellen“ Symptomen, als bei denjenigen ohne kognitive Einbussen. Welche Symptome eine prädiktive Aussage über den weiteren Verlauf erlauben, ist bisher noch nicht bekannt, weshalb oft erst die longitudinale Beobachtung Klarheit schaffen kann. Eine möglichst frühzeitige Diagnostik und bereits in Frühstadien einsetzende Therapie wirkt sich positiv auf den Verlauf der Erkrankung aus.

Oft ist eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik erforderlich, um die Unterschiede darzustellen. Zusätzlich werden bildgebende Verfahren, Blutuntersuchungen und die Liquordiagnostik zur Diagnosefindung

herangezogen. Deutliche kognitive Einschränkungen sollten jedoch Anlass sein, behandelbare mögliche neurologische Erkrankungen ausführlich abzuklären.
Die Diagnose einer Depression wurde in der vorliegenden Arbeit nach den Kriterien des DSM – IV [7] gestellt.

1.4.3 Prognose und Therapie

Depressive und bipolare Erkankungen haben in der Regel einen polyphasischen Verlauf (mehr als drei Episoden), wobei bipolare Störungen mehr Episoden haben als unipolar verlaufende Erkrankungen. Die Erkrankungen verlaufen oft episodisch, wobei nicht davon ausgegangen werden kann, dass zwischen den Episoden nur symptomfreie Intervalle zu finden sind. Vielmehr erfahren 15-35% der unipolar und bipolar erkrankten Patienten im Langzeitverlauf persisiterende Alterationen [3]. Oftmals treten im Alter häufiger depressive Phasen auf, welche dann länger wie die bisherigen Episoden dauern. Die schwerwiegendste Komplikation ist der Suizid, an dem 10-15% der Patienten versterben.
Therapeutisch werden psychotherapeutische Behandlungsformen, Psychoedukation, Ergotherapie etc. und eine medikamentöse Behandlung, die sowohl Akutphase als auch Erhaltungstherapie umfasst, eingesetzt.
Die psychopharmakologische Behandlung unterliegt einigen Besonderheiten. Arzneimittelwirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen unterscheiden sich oft erheblich von denen jüngerer Patienten. Die Auswahl orientiert sich oft an der vielmals eingenommenen internistischen Medikation und den komorbiden Störungen. Im Zusammenhang mit dementiellen Erkrankungen ist auf eine möglichst geringe anticholinerge Komponente der Medikamente zu achten. Im Grunde kommen die gleichen Medikamente (Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, Stimmungsstabilisierer), jedoch in geringerer Dosierung in Frage, wie bei depressiven Erkrankungen des jüngeren Lebensalters.

1.5 Biomarker im CSF

1.5.1 Weshalb eine Diagnostik anhand des Liquors?

Der Liquor umgibt das menschliche Gehirn und Rückenmark und befindet sich in den Ventrikeln, er steht in direktem Kontakt mit dem extrazellulären Raum des Gehirns und kann somit Veränderungen unmittelbar widerspiegeln.

Die Eigenschaften eines idealen Biomarkers wurden 1998 von einer internationalen Konsensusgruppe diskutiert und vorgeschlagen. Demnach sollte ein Biomarker die grundsätzlichen neuropathologischen Veränderungen widerspiegeln und wiederum bei neuropathologisch bestätigten Fällen untersucht werden.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten sollten jeweils über 80% liegen, um die AD von anderen Demenzen zu unterscheiden. Er sollte verlässlich, reproduzierbar, nicht-invasiv, einfach durchzuführen und auch billig sein [320].

Die beiden Hauptbestandteile der Veränderungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten sind die intrazellulär gelegenen „paired helical filaments“, bestehend aus Neurofibrillenbündel aus hyperphosphoryliertem Tau und die extrazellulären Beta-Amyloid-Plaques.

Ein Biomarker, der die biochemischen Vorgänge im Gehirn bei Demenzen, wie Änderungen im Tau- und Beta- Amyloidstoffwechsel erfasst, ist somit von großem Nutzen bei der frühzeitigen Diagnosefindung und kann dem Ausschluss einer Allgemein- oder Hirnerkrankung dienen, welche selbst Ursache der Störung sein könnte [320].

Die Biomarker, die in dieser Studie gemessen wurden, sollen neuronale (Tau-Protein, Phospho-Tau) und astrozytäre (S-100B) Veränderungen, wie auch die für Alzheimer typischen Veränderungen im Beta-Amyloid-Stoffwechsel (Gliazellen, Neuronen, andere Zellen) im Liquor erfassen.

Die Kombination dieser mit Hilfe der multivariaten Diskriminanzanalyse sollte die aussagekräftigsten Biomarker herausstellen und zu einer verbesserten Klassifikation der Demenzen und dem Ausschluss anderer Erkrankungen dienen.

1.5.2 Tau-Protein und Phospho-Tau

Im erwachsenen Gehirn werden von einem Gen auf Chromosom 17q21 durch alternative RNS-Spaltung sechs verschiedene Tau-Isoformen (54-66 kDa) transkribiert und hergestellt [174; 324]. Die Isoformen unterscheiden sich durch die Einfügung eines aminoterminalen Inserts von 29, bzw. 58 Aminosäuren Länge und eine zusätzliche Mikrotubulibindung in der C-terminalen Region. Am Tau-Protein befinden sich mehr als dreißig mögliche Phosphorylierungsstellen [50]. Welche Phosphorylierungsstelle typisch für die AD ist, ist noch nicht bekannt. Es wurden sechs verschiedene ELISA-Methoden entwickelt, die eine Messung des an unterschiedlichen Epitopen phosphorylierten Taus erlauben. Diese umfassen Tau, phosphoryliert an Threonin 181 [336], Threonin 181+231 [40], Serin 199 [135], Threonin 231+Serin 235 [135], Threonin 231 [169] und Serin 396+404 [126].

Es wird vermutet, dass das hyperphosphorylierte Tau spezifisch für die Alzheimerdemenz sein könnte und dessen Menge vielleicht den Phosphorylierungsstatus des Proteins widerspiegelt. Hinweisend hierauf sind die Beobachtungen, dass das Tau-Protein als unspezifischer Marker eines stattgefundenen (axonalen) Zelluntergangs [40], z. Bsp. nach einem Schlaganfall ansteigt [119], jedoch nicht dessen phosphorylierte Form [118]. Ferner wurden normale Werte des Phospho-Tau-Proteins bei vaskulären und frontotemporalen Demenzen gefunden [287].

Bei der Alzheimer Demenz ist das Tau-Protein unphysiologisch hoch phosphoryliert [93; 188], die Tubulin-Bindungsaffinität geht verloren und die Mikrotubuli werden destabilisiert.

Das nun im Zytoplasma frei liegende und bindungsunfähige Tau aggregiert zu antiparallelen Dimeren und bildet die Neurofibrillen oder PHF (paired helical filaments), was in vitro nachweisbar ist [63; 347].

Die Stützfunktion des Zytoskeletts geht verloren, der axonale Transport wird unterbrochen, es kommt zur neuronalen Degeneration und Ausschwemmung des Taus in den Liquor als Zeichen des stattgefundenen Zelluntergangs [68; 133]. Verschiedene Studien weisen auf eine Erhöhung des Taus [11; 12; 17; 20; 21; 39; 40; 57; 90; 91; 100; 111; 127; 135; 148; 157; 158; 160; 177; 202; 206; 210; 211; 215; 218; 223; 250; 280; 287; 290; 316; 333; 337], bzw. eine Erhöhung des Phospho-Taus [40; 135; 169; 336] im Liquor bei der Alzheimer Demenz hin.

Das in dieser Arbeit gemessene Tau umfasst das gesamte Tau, also phosphoryliertes und unphosphoryliertes Tau-Protein, sowie spezifisch das Phospho-Tau, das an Threonin 181 phosphoryliert vorliegt.

1.5.3 Beta-Amyloid (1-40) und Beta-Amyloid (1-42)

Die senilen Plaques und zerebrovaskulären Ablagerungen bestehen hauptsächlich aus dem ca. 4 kDa schweren und 40-43 Aminosäuren langen Beta-Amyloid-Peptid [197], die bei diesen in Faltblattstruktur vorliegen [92; 122].

Dieses entsteht aus einem transmembranär im Synapsenspalt gelegenen Vorläuferprotein, dem Amyloid-Precursor-Protein, aus dem es proteolytisch abgespalten wird [275; 353; 353]. Der extrazelluläre Teil wird durch die Alpha-Sekretase abgespalten, was zur Bildung von löslichen APP-Derivaten führt, die keine pathologischen Eigenschaften aufweisen. Die Enzyme Beta-und Gamma-Sekretase mit Angriffspunkt an den N- und C- terminalen Enden führen zur Entstehung von Beta-Amyloid (1-42) und Beta-Aymloid (1-40).

Das Beta-Amyloid (1-42) stellt nur 10% der Gesamtmenge des Beta-Amyloids dar [123; 180]. Das Beta-Amyloid (1-42) ist wesentlich neurotoxischer als die kürzere Variante und aggregiert schneller [143].

Der Hauptbestandteil seniler und diffuser Plaques ist diese längere Variante [141; 204; 257; 313], die Kürzere ist vermehrt in vaskulärem Amyloid zu finden [98].

In den meisten Studien werden erniedrigte Konzentrationen des Beta-Amyloid (1-42) festgestellt [10; 12; 88; 90; 127; 130; 149; 158; 160; 184; 203; 215; 231; 252; 273; 280; 290; 308; 314; 318; 334; 348]. Die Konzentration des Beta-Amyloids (1-40) bleibt dagegen unverändert [87; 158; 203; 280; 314], genauso wie die des Gesamt-Beta-Amyloids nicht [215; 299; 330] oder nur als leicht erniedrigt gefunden wird [79; 310; 331].

Eine Erniedrigung des Verhältnises Beta-Amyloid (1-42/1-40), bzw. ein Anstieg von Beta-Amyloid (1-40/1-42) scheint besser zur Unterscheidung der einzelnen Gruppen beizutragen [87; 158; 280].

Die verminderten Konzentrationen sind genau wie beim Tau-Protein nicht spezifisch für die Alzheimerdemenz. Es wurden z. Bsp. erniedrigte Konzentrationen bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, auch ohne Vorliegen von Beta-Amyloid-Plaques gefunden [161; 231].

Das Verhältnis der beiden Peptide scheint bei der Alzheimer Demenz verändert zu sein.

Die tragende Rolle des Beta-Amyloids bei der Entstehung der Alzheimerdemenz und die Forschungsergebnisse trugen dazu bei, diesen Parameter als einen der bisher besten der bekannten Biomarker zu etablieren. Insbesondere das Potential des Verhältnisses der beiden Formen des Beta-Amyloids (1-40) und (1-42) zueinander soll in dieser Arbeit eruiert werden.

1.5.4 S100B

Die S100-Familie der kalziumbindenden Proteine, zu denen auch S100B gehört, umfasst etwa 16 Mitglieder.

Die beiden Hauptisoformen, S100A1 und S100B haben jeweils ein Molekulargewicht von 10,5 kDa [136-138] und besitzen zwei EF-hand-Kalziumbindungsstellen [Übersicht bei [72; 356]. Das S100B kommt im Zytosol von Astrozyten in etwa hundertfacher Konzentration wie in anderen Körpergeweben vor [164; 311].

S100B greift regulierend in das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung und -struktur ein, und ist an intrazellulären Signalübertragungen, sowie Gedächtnis- und Lernfunktionen beteiligt (Übersicht bei [356]). Es reagiert mit Proteinen, die die Membranpermeabilität an gap junctions beeinflussen [327], sowie mit Zytoskelettproteinen, darunter mit dem Tau-Protein [28]. In-vitro-Studien konnten den fördernden Einfluss des S100B auf das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Nervenzellen zeigen, darunter auch bei Astrozyten [274], die in Form einer reaktiven Astrogliose bei der Alzheimer Demenz verstärkt auftreten.

In der Nähe der Beta-Amyloid-Plaques lassen sich vermehrt aktivierte Astrozyten nachweisen [86; 194], die zur Expression von S100B fähig sind [86; 194; 276]. Diese Eigenschaften haben zur Hypothese geführt, dass die Überexpression von S100B an der Entstehung der Alzheimer Demenz beteiligt sei [268].

In verschiedenen Studien wurde eine leichte Erhöhung des S100b bei der Alzheimerdemenz gefunden [99; 131], in anderen konnte zu den anderen dementiellen Erkrankungen keine unterschiedlichen Konzentrationen gefunden werden [226; 227].

Die Erhöhung ist allerdings wie bei den anderen Parametern auch nicht spezifisch, da bei anderen Erkrankungen, die mit einem Zelluntergang

einhergehen, wie z. Bsp. bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung ebenfalls eine Erhöhung gefunden wurde [232]. Jedoch weisen diese Daten auf ein mögliches Potential dieses Markers hin, zu einer verbesserten Diagnose bei dementiellen Erkrankungen beitragen zu können.

1.6 Fragestellung

Eine Demenz vom Alzheimer-Typ kann mit absoluter Sicherheit nur post mortem neuropathologisch gestellt werden, wenn auch die Wahrscheinlichkeit in der klinischen Arbeit bei 80-90% liegt, diese richtig zu diagnostizieren (s.o.).
Die Zunahme der Prävalenz von Demenzen, von denen die Alzheimer Demenz die häufigste darstellt und die Feststellung, dass die biochemischen und neuropathologischen Veränderungen der klinischen Manifestation möglicherweise um bis zu 30 Jahre vorausgehen [64; 263] machen deutlich, dass erstens eine gesicherte Diagnose und zweitens eine frühzeitige Feststellung der AD die Voraussetzung einer gezielten und raschen Therapie ist. Die differentialdiagnostisch wichtigsten Erkrankungen wurden als Vergleichsgruppen herangezogen, die Kontrollgruppe mit nicht-dementen Patienten ebenfalls miteinbezogen.
Einzelne Biomarker erbrachten in bisherigen Studien im Gegensatz zur kombinierten Analyse eine zu geringe Sensitivität und Spezifität.
Die Hauptfragestellung in dieser Arbeit sollte folgende sein:
1. Wie ist die Sensitivität und Spezifität der Biomarker im Liquor bei der Alzheimer Demenz und den anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungsgruppen in der Einzelparameteranalyse?
2. Kann die Spezifität und Sensitivität der Biomarker im Liquor bei der Alzheimer Demenz und den anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungsgruppen durch Kombination verschiedener Parameter mit Hilfe der Diskriminanzanalyse erhöht werden?
Dabei sollte die Abgrenzung unter „realen“ Bedingungen erfolgen, also nicht gegen eine gesunde Kontrollgruppe, sondern im Vergleich mit anderen (pseudo)dementiellen Erkrankungen.

Die in dieser Arbeit gemessenen Parameter wurden kombiniert, jedoch sowohl die Verhältnisse der Untergruppen der Parameter zueinander in Bezug gesetzt (Beta-Amyloid40/42-Ratio), als auch durch multivariate Diskriminanzanalyse versucht, die einzelnen Patientenuntergruppen zu differenzieren. Als Biomarker wurden das Tau-Protein, dessen an Threonin 181 phosphorylierte Variante, Beta-Amyloid (1-40) / (1-42), und S100B gemessen.

Das unterschiedliche Befundmuster der Proteine sollte eine möglichst sichere Abgrenzung der Alzheimer Demenz von anderen Demenzen und den Erkrankungen, die mit kognitiven Einschränkungen nicht-dementieller Ursache einhergehen, ermöglichen.
Am Ende sollte eine Gegenüberstellung der Einzelparameteranalyse und der mit Hilfe der Diskriminanzanalyse kombinierten Parametern gezeigt werden, um eine mögliche Verbesserung in Hinblick auf die Diagnosefindung zu sehen.

2 Materialien und Methoden

2.1 Tau-Protein

Tabelle 1: Inhalt des Testkits: INNOTEST® hTau Ag, Technologiepark 6, 9052 Gent, Belgien

1 Aluminiumbeutel mit Rahmenhalter und 12 x 8 anti-hTAU (Maus monoklonal) beschichteten Testvertiefungen
3 Fläschchen mit lyophilisiertem rekombinanten hTAU Standard, Konzentration 1200 pg/ml, zum Auflösen in 500 µl Probenverdünnungspuffer
1 Fläschchen mit 20 ml Probenverdünnungspuffer (Phosphatpuffer mit Stabilisierungsproteinen, mit 0,05% Kathon CGtm als Konservierungsmittel), dient auch als Standard mit der Konzentration 0
1 Fläschchen mit 0,2 ml Konjugat 1 (zwei biotinylierte monoklonale anti-hTAU Antikörper mit 0,05% Kathon CGtm als Konservierungsmittel), vor Gebrauch 1:100 verdünnen
1 Fläschchen mit 0,2 ml Konjugat 2 (peroxidase-konjugiertes Streptavidin, mit 0,05% Kathon CGtm als Konservierungsmittel) vor Gebrauch 1:100 verdünnen
1 Fläschchen mit 30 ml Konjugatverdünnungspuffer (Phosphatpuffer mit Stabilisierungsproteinen, mit 0,05% Kathon CGtm als Konservierungsmittel), zur Verdünnung von Konjugatkonzentrat
1 Fläschchen mit 0,3 ml TMB-Chromogenlösung (Tetramethylbenzidin in Dimethylsµlfoxid gelöst), vor Gebrauch 1:100 verdünnen
1 Fläschchen mit 20 ml Substratpuffer (Phosphat-Citrat-Puffer mit 0,006% Wasserstoffperoxid), zur Verdünnung des TMB-Konzentrats
1 Fläschchen mit 60 ml konzentrierter Waschlösung (Phosphatpuffer mit 0,17% Kathon CGtm als Konservierungsmittel), vor Gebrauch 1:25 verdünnen
widerverschließbarer Beutel zur Aufbewahrung unbenutzter Streifen
6 Klebefolien für Mikrotiterplatten

Tabelle 2. nicht im Testkit enthaltene und verwendete Materialien :

destilliertes Wasser	
Vortex-Mixer	Scientific Industries INC., Bohemia, N.Y., 11716, USA
2 N Schwefelsäure-Lösung	
Pipetten von Eppendorf (25 µl, 75 µl, 100 µl)	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Mikrotiterplattenwaschgerät TECAN, M8/4R Columbus Plus	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mehrkanalpipette (TECAN), die mit Verwendung V-förmiger Reservoirs und 100 µl Volumen für Inkubation, Konjugat, Substrat und Stopplösung benutzt wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplatten-Schüttler Titramax 100 T	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG Walpersdorfer Str. 12, 91126 Schwabach, Deutschland
Mikrotiterplattenphotometer, TECAN Spectra Rainbow, mit dem bei 450 nm und als Referenzmessung bei 620 nm gemessen wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Eppendorf Tubes aus Polypropylen zur Probenverdünnung (wenn erforderlich) und zum Ansetzen der Standards	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
13 ml Reagenzgefäß zum Herstellen der Konjugate und der Substratlösung	PC der Firma Peacock
Erlenmeyerkolben 2000 ml	HP Desk Jet 600 Drucker

2.2 Phospho-Tau

Tabelle 3: Inhalt des Testkits: INNOTEST, Phospho-Tau 181 P, Technologiepark 6, 9052 Gent, Belgien

1 Aluminiumbeutel mit Rahmenhalter und 12 x 8 beschichteten Testvertiefungen
3 Fläschchen mit 0,3 ml Phospho-Tau181 Standard, 100000 pg/ml.
1 Fläschchen mit 30 ml Probenverdünnungspuffer (Phosphatpuffer mit Stabilisierungsproteinen, mit 0,01% N-Methylisothiazolon und 0,1% Chloracetamid als Konservierungsmittel)
1 Fläschchen mit 0,3 ml Konjugat 1 (biotinyliertes anti-Phospho-Tau181 (AT270Bio) in Phosphatpuffer mit Proteinstabilisatoren und 0,01% N-Methylisothiazolon und 0,1% Chloracetamid (als Konservierungsmittel)
1 Fläschchen mit 0,3 ml Konjugat 2 (peroxidase-konjugiertes Streptavidin, mit 0,02% N-Methylisothiazolon und 0,02% Bromnitrodioxan)
2 Fläschchen, eines mit 20 ml Konjugatverdünnungspuffer 1 (Phosphatpuffer mit Stabilisierungsproteinen, mit 0,01% N-Methylisothiazolon und 01,% Chloracetamid als Konservierungsmittel), zur Verdünnung von Konjugatkonzentrat und das andere mit Konjugatverdünnungspuffer 2 (Phosphatpuffer mit 0,05% PRoclin 300 als Konservierungsmittel)
1 Fläschchen mit 0,3 ml TMB-Substrat (in DMSO gelöstes Tetramethylbenzidin), vor Gebrauch 1:100 verdünnen
1 Fläschchen mit 30 ml Substratpuffer (Phosphat-Citrat-Puffer mit 0,006% Wasserstoffperoxid), zur Verdünnung des TMB-Konzentrats
1 Fläschchen mit 60 ml konzentrierter Waschlösung (Phosphatpuffer 0,01% N-Methylisothiazolon und 0,09% Chloracetamid)
1 wieder verschließbarer Beutel zur Aufbewahrung unbenutzter Streifen
1 Fläschchen mit 30 ml Stopplösung (0,9 N Schwefelsäure)

Tabelle 4: Nicht im Testkit enthaltene und verwendete Materialien:

destilliertes Wasser	Erlenmeyerkolben 2000 ml
Mikropipetten (Eppendorf) für Volumina von 25 bis 100 µl	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Mehrkanalpipette (TECAN), die mit Verwendung V-förmiger Reservoirs und 100 µl Volumen für Inkubation, Konjugat, Substrat und Stopplösung benutzt wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplattenwaschgerät TECAN, M8/4R Columbus Plus	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplatten-Schüttler, Titramax 100 T	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG Walpersdorfer Str. 12, 91126 Schwabach, Deutschland
Mikrotiterplattenphotometer, TECAN Spectra Rainbow, mit dem bei 450 nm und als Referenzmessung bei 620 nm gemessen wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Eppendorf Tubes aus Polypropylen zur Probenverdünnung (wenn erforderlich) und zum Ansetzen der Standards	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
13 ml Röhrchen aus Polypropylen zum Herstellen der Konjugate und der Substratlösung	Sarstedt AG und Co., Postfach 1220, D-51582 Nümbrecht
Vortex-Mixer, Genie2	Scientific Industries INC., Bohemia, N.Y., 11716, USA
PC der Firma Peacock	HP Desk Jet 600 Drucker

2.3 Beta-Amyloid

Tabelle 5: Inhalt des Testkits: INNOGENETICS Beta-Amyloid(1-42), Innogenetics N.V., Technologiepark 6, 9052 Gent, Belgien

1 Beutel mit einem Halterahmen mit 12 x 8 monoklonalen Beta-Amyloid(1-42) Antikörper beschichteten Vertiefungen(12 Streifen) und einem Silicagelbeutel als Trocknungsmittel
1 Polypropylenplatte (1 x 96 Vertiefungen) zum Vorverdünnen der Proben
1 Fläschchen mit 0,2 ml konzentriertem Konjugat 1 (Anti-Beta-Amyloid (1-42) IgG Antikörper der Maus, biotinyliert)
1 Fläschchen mit 0,2 ml Konjugat 2 (Peroxidase-konjugiertes Streptavidin).
1 Fläschchen mit 20 ml Konjugatverdünnungspuffer 1
1 Fläschchen mit 20 ml Konjugatverdünnungspuffer 2
1 Fläschchen mit 0,3 ml konzentrierter TMB Substratlösung (Tetramethyl Benzidin in Dimethylsµlfoxid gelöst)
1 Fläschchen mit 20 ml Substratpuffer (Phosphat-Citrat Puffer mit Wasserstoffperoxid)
1 Fläschchen mit 30 ml Probenverdünnungspuffer, zur Verdünnung des Standards und von Proben mit einer hohen Beta-Amyloid (1-42)-Konzentration
1 Fläschchen mit 15 ml Stopplösung (0,9 N Schwefelsäure)
3 Fläschchen mit 0,2 ml Standard (bei -20 C aufzubewahren, Konzentration muss auf dem Beutel des Standards abgelesen werden)
1 Fläschchen mit 60 ml 25 x konzentrierter Waschlösung
8 Abklebefolien
ein wiederverschließbarer Beutel zur Aufbewahrung unbenutzter Streifen

Tabelle 6: nicht im Testkit enthaltene und verwendete Materialien:

destilliertes Wasser	Erlenmeyerkolben 2000 ml
Mikropipetten (Eppendorf) für Volumina von 25 bis 100 µl	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Mehrkanalpipette (TECAN), die mit Verwendung V-förmiger Reservoirs und 100 µl Volumen für Inkubation, Konjugat, Substrat und Stopplösung benutzt wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplattenwaschgerät der Firma TECAN, M8/4R Columbus Plus	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplatten-Schüttler, Titramax 100 T	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG Walpersdorfer Str. 12, 91126 Schwabach, Deutschland
Mikrotiterplattenphotometer, TECAN Spectra Rainbow, mit dem bei 450 nm und als Referenzmessung bei 620 nm gemessen wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Eppendorf Tubes aus Polypropylen zur Probenverdünnung (wenn erforderlich) und zum Ansetzen der Standards	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
13 ml Röhrchen zum Herstellen der Konjugate und der Substratlösung	Sarstedt AG und Co., Postfach 1220, D-51582 Nümbrecht
PC der Firma Peacock	HP Desk Jet 600 Drucker
Vortex-Mixer Genie2	Scientific Industries INC., Bohemia, N.Y., 11716, USA

2.4 Beta-Amyloid (1-40/42) oder (1-42/40)-Ratio

Amyloid-Beta-Assay, The Genetics Company, Zürich, Schweiz

Es handelt sich um zwei Kits jeweils für die Messung von Beta-Amyloid (1-40) und (1-42). Der Übersicht wegen wurden die Substanzen in den Kits in einer Tabelle zusammengefasst, da sie weitgehend übereinstimmen.

Tabelle 7: Im Testkit enthaltene Substanzen:

Synthetischer A-Beta-(1-42)-Standard, bzw. Synthetischer A-Beta-(1-40)-Standard	Zur Herstellung der Eichgeraden, bei – 20 °C aufbewahrt
Testplatte	Mit Antikörper W0-2 beschichtet, erkennt N-terminale Ende
Standard-und Probenverdünnungslösung	
Antikörper-Konjugat	Antikörper G2-11, selektiv für C-Terminal des Beta-Amyloids (1-42); Antikörper G2-10, selektiv für das C-Terminal des Beta-Amyloids (1-40)
Antikörper-Konjugat-Verdünnung	Enzym-Konjugat-Verdünnung
Enzym-Konjugat	Streptavidin-Peroxidase-Konjugat
Waschlösung	
Substratlösung	TMB-Wasserstoffperoxid-Mischung
Stopplösung	1 M Schwefelsäure
Abdeckfolie	
Probenverdünnungsplatte	Zur Verdünnung der Liquorproben bei Beta-Amyloid-Messung (1-40)

Tabelle 8: Nicht im Testkit enthaltene Substanzen:

Eppendorf Reference® variabel Pipetten	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Vortex-Mischer Genie2	Scientific Industries INC., Bohemia, N.Y., 11716, USA
13 ml Röhrchen zum Herstellen der Konjugate und der Substratlösung	Sarstedt AG und Co., Postfach 1220, D-51582 Nümbrecht
Eppendorf Tubes aus Polypropylen zur Probenverdünnung (wenn erforderlich) und zum Ansetzen der Standards	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Mikrotiterplattenphotometer, TECAN Spectra Rainbow, mit dem bei 450 nm und als Referenzmessung bei 620 nm gemessen wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mikrotiterplatten-Schüttler, Titramax 100 T	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG Walpersdorfer Str. 12, 91126 Schwabach, Deutschland
Mikrotiterplattenwaschgerät der Firma TECAN, M8/4R Columbus Plus	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland
Mehrkanalpipette (TECAN), die mit Verwendung V-förmiger Reservoirs und 100 µl Volumen für Inkubation, Konjugat, Substrat und Stopplösung benutzt wurde	TECAN, Deutschland GmbH, Theodor-Storm-Strasse 17, 74564 Crailsheim, Deutschland

2.5 S100b

Tabelle 9: Inhalt des Testkits: LIA-mat® Sangtec® 100, AB Sangtec Medical, P.O. Box 20045, SE-161 02 Bromma, Sweden

50 Röhrchen, beschichtet mit monoklonalen anti-S-100B-Antikörpern
6 x 1 ml S-100B Standard, lyophilisiert, in Rinderserumalbuminpuffer: 0-0,1-0,4-2-8-20 µg/ml
1 x 11 ml gebrauchfertiges anti-S-100B-Tracerkonjugat, lumineszensmarkiert, monoklonal (Maus)
1 x 8 ml Rinderserumalbuminpuffer (Diluent)
1 x 50 ml konzentrierte Waschlösung
2 x 1ml Fläschchen S-100B-Kontrollen in Puffer ,lyophilisiert

Tabelle 10: Inhalt des Starterkits: LIA-mat® Starter-Kit, Byk-Sangtec Diagnostica GmbH undCo. KG, Von-Hevesy-Strasse, 63128 Dietzenbach

NaOH 4%
Peroxid-Tabletten
Katalysatordiluent
Katalysatorstammlösung
Lichttest-Reagenz
Teströhrchen

Tabelle 11: nicht im Testkit enthaltene und verwendete Materialien

Mikropipetten von Eppendorf (100 µl, 200 µl, 500 µl, 1000 µl)	Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
destilliertes Wasser	
Vortex-Mischer, Genie2	Scientific Industries INC., Bohemia, N.Y., 11716, USA
LIA-mat Starter-Kits	Byk-Sangtec Diagnostica GmbH undCo. KG, Von-Hevesy-Strasse, 63128 Dietzenbach
manuellesWaschgerät	Multipipette® Plus, Eppendorf AG, 22331 Hamburg, Deutschland
Luminometer, Berthold Auto-CliniLumat LB 952 T	Berthold Technologies GmbH & Co KG, Calmbacher Str. 22 75323 Bad Wildbad Deutschland

2.6 Albuminquotient, IgG-, IgM, IgA-Bestimmung

Tabelle 12: im Testkit enthaltene Materialien: Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg

N Antisera gegen Human-Albumin,-Präalbumin und-Retinol-bindendes Protein	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg
13 ml Röhrchen	Sarstedt AG und Co., Postfach 1220, D-51582 Nümbrecht
Nephelometer, BN ProSpec	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg
Standards für Albumin-, IgG-, IgM-, IgA-Bestimmung	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg
Zusatzreagenz für IgM und IgA (Latexpartikel)	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg
N Reaktionspuffer	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg
N Diluent	Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg

2.7 Patientengut

Es wurden insgesamt 136 Patienten bei der Einzelparameteranalyse untersucht. Die Patienten wurden in die fünf Gruppierungen, AD, MCI, VD+GD, Depressionen und Kontrollen unterteilt. Die vaskulären wurden mit den gemischten Demenzen in eine Gruppe gebracht, diese stellen definitionsgemäß Patienten mit einer AD und einer vaskulären Demenz dar. Die Gruppe der Kontrollen bestand aus Patienten, die in die Klinik zur Abklärung neurologischer Erkrankungen kamen, jedoch in Anamnese und klinischem Befund keinen Hinweis auf eingeschränkte kognitive Fähigkeiten zeigten.

Bei dieser Gruppe wurde keine Demenztestung vorgenommen. Das durchschnittliche Alter der Patienten und die aus den Arztbriefen zu lesende leere Anamnese bezüglich subjektiver Gedächtnisstörungen lassen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit vermuten, dass eine dementielle Erkrankung bei diesen Patienten vorliegt.

Die Messungen wurden vorgenommen ohne dass der Untersuchende Kenntnis von der Diagnose der Patienten hatte. Die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen erfolgte wiederum ohne dass der zuteilende Arzt (Prof. Dr. Riepe, Gedächtnisambulanz) von den Ergebnissen der Messungen wusste.

Die Patientenanzahl verringerte sich, als die Parameter mit Hilfe einer multivariaten Diskriminanzanalyse miteinander kombiniert werden sollten. Dies liegt daran, dass nur bei 65 Patienten alle Parameter vollständig gemessen worden waren.

Die Konzentrationen von Beta-Amyloid (1-40), Beta-Amyloid (1-42) (beide gemessen mit dem Assay von Beta-Amyloid, The Genetics Company, Zürich) und Phospho-Tau konnten aufgrund der bei den meisten Patienten zu geringen Menge an Liquor nicht bei allen Unteruchungspersonen bestimmt werden. Dies erklärt die verringerte Patientenanzahl im zweiten Teil dieser Arbeit.

Tabelle 13: Patientgut der Einzelparameteranalyse (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, m: männlich, w: weiblich, MMSE: Mini-Mental-State-Examination)

Diagnose	n	Alter (range) in Jahren	Geschlecht	MMSE
AD	n=41	71 (52 - 85)	m=15 w=26	21 ±4,2
MCI	n=14	65 (51 - 75)	m=9 w=5	28 ±1,6
Depression	n=25	63 (37 - 85)	m=11 w=14	28 ±1,8
VD + GD	n=15	75 (64 – 81)	m=8 w=7	20 ±6
Kontrollen	n=41	48 (19 - 80)	m=21 w=20	keine Testung
gesamt	n=136			

Tabelle 14: Patientengut der Diskriminanzanalyse (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, m: männlich, w: weiblich, MMSE: Mini-Mental-State-Examination)

Gruppe	n	Alter (range) in Jahren	Geschlecht	MMSE
AD	n=27	71,2 (57–85)	m=12 w=15	21±4,3
MCI	n=10	62,5 (51–74)	m=7 w=3	28±1,7
VD+GD	n=10	53,9 (22–71)	m=10 w=8	20±5,4
Kontrollen	n=18	74,8 (64–81)	m=5 w=5	-
gesamt	n=65	65,6 (22–85)	m=34 w=31	

2.7.1 AD-Gruppe

Die Alzheimer Demenz-Gruppe bestand aus 41 Patienten (Alter: 70,6±8,8, range: 52 - 85 Jahre, 15 männlich, 26 weiblich), davon war bei 29 Patienten ein MMSE-Ergebnis (21±4,18, range: 8 - 28 Punkte) erhältlich.
Die Einordnung als „wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung“ wurde gemäß den Kriterien der NINCDS-ADRDA [201] vorgenommen.

Die Hauptkriterien umfassen:

- die durch einen neuropsychologischen Test, wie z. Bsp. den Mini-Mental-Test, untersuchte und festgestellte Demenz
- Defizite auf zwei oder mehr kognitiven Gebieten
- progressive Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- das Fehlen einer Bewusstseinsstörung

- Erkrankungsbeginn zwischen 40 und 90 Jahren, hauptsächliches Alter über 65 Jahre
- Ausschluß anderer Erkrankungen des Gehirns, die für die progressiven Defizite der kognitiven Funktionen und des Gedächtnisses verantwortlich sein könnten.

Hierzu wurden sorgfältige Eigen- und Fremdanamnesen, neuropsychologische Untersuchungen, Blutuntersuchungen (um z. Bsp. eine Hypothyreoidose auszuschließen), Routineuntersuchung des Liquors (Laktat, Proteine, Zytologie), EEG, EKG, Röntgen-Thorax und SPECT (single photon emission computerised tomography) durchgeführt.

Die klinische Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ wird ferner unterstützt durch:

- die progressive Verschlechterung spezieller kognitiver Funktionen wie einer Aphasie, Apraxie und Agnosie
- Einschränkung der „activities of daily living“ und veränderte Verhaltensmuster
- positive Familienanamnese bezüglich einer AD
- unauffällige Ergebnisse der Routine-Liquor-Untersuchung
- weitgehend unauffälliges EEG
- Hirnatrophie, sichtbar im CT, wenn möglich in longitudinalem Vergleich ersichtilich

Symptome, die oft mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ einhergehen sind:

- Plateauphasen während des Fortschreitens der Krankheit
-assoziierte Symptome, wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Halluzinationen, sexuelle Verhaltensänderungen usw.
- in fortgeschrittenen Phasen der Krankheit Krampfanfälle, Myoklonien usw.

Die Diagnose einer AD ist unwahrscheinlich bei Vorliegen:

- plötzlichem Beginn, in Verbindung mit einem Insult
- fokale neurologische Zeichen, wie einer Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfällen, Koordinationsstörungen in einem frühen Stadium der Krankheit

- Krampfanfälle oder Gangstörungen in einem frühen Stadium der Krankheit

2.7.2 MCI-Gruppe

Die MCI-Gruppe umfasste 14 Patienten (Alter: 64,8±8,6 Jahre, range: 51 - 75 Jahre, 9 männlich, 5 weiblich), die ein Ergebnis von mindestens 25 Punkten im MMSE aufweisen konnten (28± 1,6, range: 25 - 30 Punkte).
Die Diagnose eines „mild cognitive impairment“ wurde nach den Kriterien von Petersen et al [242] durch Experten der Gedächtnisambulanz der Neurologie, Universität Ulm vorgenommen.

Kriterien:
- subjektiv erlebte Gedächtnisstörungen, bevorzugt fremdanamnestisch bestätigt
- neuropsychologisch objektivierte Gedächtnisstörungen
- normale allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit
- keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten
- keine Demenz

Die Einbußen in Gedächtnisleistungen wurden dabei allgemein quantifiziert über Werte, die mehr als 1,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb alters- und bildungskorrigierter Normwerte liegen.
Die Patienten der MCI-Gruppe in dieser Arbeit hatten alle einen Wert im MMSE von über 25 Punkten.

2.7.3 Depressions-Gruppe

Die Depressions-Gruppe bestand aus 25 Patienten (Alter: 62,8±11,95 Jahre, range: 37 - 85 Jahre, 11 männlich, 14 weiblich), von denen die MMSE-Ergebnisse bei 15 Patienten einsehbar waren (28±1,8, range: 25 - 30 Punkte).
Die Diagnose einer Depression wurde nach den Kriterien des DSM-IV [7] gestellt.

Kriterien:
Die Diagnose einer depressiven Episode (major depressive disorder) wurde gestellt, wenn fünf der folgenden neun Symptome in einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen zutrafen und dies eine Änderung des normalen Befindens darstellte. Eines der Symptome musste auf jeden Fall entweder depressive Stimmungslage oder Interessenverlust sein.

- Gewichtsverlust oder –anstieg (5% oder mehr in einem Monat ohne eine Diät einzuhalten) oder Appetitverlust oder -anstieg
- Ein- oder Durchschlafstörungen, Hypersomnie.
- Agitiertes oder verlangsamtes Verhalten, wenn möglich durch Fremdanamnese beobachtet.
- Gefühl der Schwäche oder der verminderten Energie
- Gedanken der Wertlosigkeit und Schuld
- reduzierte Fähigkeit zu denken, sich zu konzentrieren oder Entscheidungen zu treffen
- Suizidgedanken, Suizidversuche

Ferner sollten die Symptome keinen Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer gemischten Episode geben.
Die Symptome sollten Ursache grosser Sorge sein oder Schwierigkeiten verursachen, die alltäglichen oder beruflichen Aufgaben zu bewältigen.
Es durfte der Erkrankung kein Substanzmissbrauch zugrundeliegen.
Die Symptome traten nicht im Rahmen einer normalen Trauerreaktion auf, sie hielten über zwei Monate an oder beeinhalteten grosse Schwierigkeiten im Alltag zurechzukommen, sowie häufige Gedanken der Wertlosigkeit, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung.
Eine andere Störung konnte die depressive Episode nicht besser erklären.

2.7.4 VD-Gruppe und GD-Gruppe

Die VD-Gruppe bestand aus 8 Patienten (Alter: 77±1,852 Jahre, range: 74 - 78 Jahre, 5 männlich,3 weiblich), ein MMSE-Ergebnis war bei 4 Patienten gemacht worden (7, 21, 23, 28 Punkte).
Die GD-Gruppe umfasste 7 Patienten (Alter: 73±5,98 Jahre, range: 64 - 81, 3 männlich, 4 weiblich), bei dieser Gruppe waren die MMSE-Ergebnisse von 5 Patienten vorhanden (19,4±6 range: 10 - 26 Punkte).
Die beiden Gruppen wurden zu einer Gruppe zusammengefügt.

Es wurden zur Diagnoseerhebung die NINDS AIREN-Kriterien [258] genommen, d.h. das Vorhandensein aller folgenden Kriterien:

- Demenz, die als Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten definiert wird und sich durch Gedächtnisprobleme und Schwierigkeiten in zwei oder mehr der folgenden Bereiche äussert: Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, räumlichen Orientierungsvermögen, ausführenden Funktionen, der Motorik und den praktischen Fähigkeiten.
  Diese sollten durch klinische Untersuchung und neuropsychologische Testung eruiert werden. Die Defizite sollten schwerwiegend genug sein, um die Alltagsaktivitäten zu beeinträchtigen. Sie sollten nicht nur eine Folge der körperlichen Schäden des Schlaganfalls sein.
  Ausschlusskriterien: Bewusstseinsstörungen, Delirium, Psychose, schwere Aphasie oder schwerwiegende sensomotorische Beeinträchtigung, die der neuropsychologischen Testung vorangeht. Systemische Erkrankungen oder Erkrankungen des Gehirns, die für sich genommen für die Gedächtnis- und kognitiven Defizite verantwortlich sein könnten.

- zerebrovaskuläre Erkrankung, nachgewiesen durch bildgebende Verfahren und klinischen Befund

- ein Zusammenhang der beiden genannten Kriterien
  (1. Beginn der Demenz innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten nach dem Schlaganfall, 2. abrupte Verschlechterung der kognitiven Funktionen, Schwankungen des Schweregrades oder schrittweise Verschlechterung dieser).

Wurden die Kriterien sowohl für eine AD als auch für eine vaskuläre Demenz erfüllt, erfolgte die Zuteilung in die Gruppe der gemischten Demenz.

Neuropsychologische Tests, die vorgenommen wurden um die Diagnose einer Demenz zu sichern gemäß Angabe der untersuchenden Ärzte in der Demenzsprechstunde:

MMST (Mini Mental Status)
Verbal Fluency (Tiere)
Uhrentest (Shulman)
Letter Sorting (LST)
MIS (Buschke)
Boston Naming Test
Ausführliche Testung:
TAP (Aufmerksamkeitstestung: Alertness, GoNogo, Divided Attention)
MVGT (Wortliste, German version of CVLT)
WMS (Wechsler Memory Scale: Zeichnen)
ADAS (Alzheimer´s Disease Assessment Scale)
BDI (Beck Depression Inventar)
Zahlen-/Blockspanne (Corsi)
TMT_B (Trail Making Test)
WST (Wortschatztest)
Weitere Untersuchungen:
Labor (Blut, Liquor)
MR/CT
Körperliche Untersuchung

2.7.5 Kontrollkollektiv: Patienten mit nichtdementiellen neurologischen Erkrankungen

Die Gruppe der Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen umfasste 41 Patienten (Alter: 47,7±18,4 Jahre, range: 19 - 80, 21 männlich, 20 weiblich), bei dieser Gruppe waren keine MMSE Ergebnisse vorhanden.

Patient 1

- Läsion des N. radialis re. distal
- Ausschluß Armplexusläsion bzw. Ausschluß entzündlicher ZNS-Prozeß

Patient 2

-Wurzelkompressionssyndrom C8 links bei Bandscheibenvorfall und relativer Stenose des Neuroforamens HWK7/BWK1
- Syringomyelie HWK 1 bis BWK 11
- Degenerative HWS-Veränderungen

Patient 3

- Spannungskopfschmerz

Patient 4

- chron. Cervicobrachialgie
- V.a. arterielle Hypertonie

Patient 5

- Läsion des N. peronaeus superficialis li.
- Influenzia
- Tonsillitis
- Zustand nach Mononucleosis infectiosa

Patient 6

- Hypothyreose
- Arterielle Hypertonie
- Chronische Sinusitis
- Chronisches Schmerzsyndrom

Patient 7

- Neurokardiogene Synkopen, kein Anhalt für Epilepsie
- Hyperthyreose
- offenes Foramen ovale

Patient 8

- Psychogener Schwindel (phobischer Schwankschwindel)
- Balanitis
- Exsikkationsexzem

Patient 9

- Spannungskopfschmerz
- Migräne ohne Aura

Patient 10

- Schmerzsyndrom bei Bandscheibenvorfall bei LWK5 / SWK1
- Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose

Patient 11

- Orthostatische Dysregulation i.S. eines posturalen Tachykardiesyndroms
- rezidivierende Synkopen
- Kopfschmerz vom Spannungstyp
- Differentialdiagnose: Pseudotumor cerebri

Patient 12

- Ausschluß chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung
- dissoziativer Fugue
- Osteochondrose der HWS
- Bandscheibenprotrusion im Segment HWK 6/7
- V.a. ältere Wirbelkörperkompressionsfraktur BWK 9

Patient 13

- HWS-Schmerzsyndrom
- Muskulärer Schiefhals

Patient 14

- Chronische Lumbalgie

Patient 15

- Chronischer Spannungskopfschmerz
- V.a. Angststörung

Patient 16

- Phobischer Schwankschwindel
- V. a. Angststörung

Patient 17

- Panikstörung bei histrionischer Persönlichkeit
- Zustand nach kongenitaler Hüftdysplasie

Patient 18

- Neuronitis vestibularis li.
- Rheumatoide Arthritis
- Bekannte arterielle Hypertonie
- Bekannte Hypothyreose

Patient 19

- Somatisierungsstörung
- psychosozialer Konfliktsituation

Patient 20

- Chronisches Schmerzsyndrom rechtes Bein
- Derzeit Ausschluß einer neurologischen Ursache

Patient 21

- Spannungskopfschmerzen
- Ausschluß SAB
- Rezidivierende Synkopen
- Kongenitaler Herzfehler

Patient 22

- Spastische Spinalparalyse
- Z.n. Poliomyelitis mit 13 Jahren
- Knieoperation Menisken rechts (1974)
- Cholezystektomie (1975)
- Septum-Deviations-OP (1999)

Patient 23

- Erstmanifestation einer Migräne
- Differentialdiagnose: Spannungskopfschmerz
- Virusinfekt
- Diabetes mellitus
- Adipositas permagna

Patient 24

- Distal-symmetrische demyelinisierende Polyneuropathie
- Arterielle Hypertonie
- Seit Jahren bekannte Harninkontinenz
- Postoperative Sphinkterschwäche
- Fettstoffwechselstörung

Patient 25

- Hyperventilationstetanie

Patient 26

- Optikusläsion beidseits
- Verdacht auf Vaskulitis

Patient 27

- Schwere symmetrische distale axonale Polyneuropathie
- Z.n.Hemicholektomie links bei Kolon Karzinom 1993
- Hypercholesterinämie

Patient 28

- Primäres Sjögren-Syndrom
- Ausschluß Guillain-Barrè-Syndrom
- Makrozytäre Anämie
- Vitiligo
- Cutis marmorata
- Crampi

Patient 29

- Komplette Armplexusläsion links
- Multiple intrapulmonale Raumforderungen
- 1998 und 2000 osteogene Neuroforamenstenosen im Bereich der HWS
- Arterielle Hypertonie

Patient 30

- V.a. systemisch chronisch entzündliche Erkrankung mit progredienter Visusreduktion
- Differentialdiagnose: Kollagenose
- Fußheberschwäche rechts unklarer Genese (Differentialdiagnose : L5-Syndrom)

Patient 31

- Kopfschmerz

Patient 32

- deutliche Neuropathie an den unteren Extremitäten
- Diabetes mellitus
- radikuläre Schädigung von S1 nicht auszuschliessen

Patient 33

- axonale Polyneuropathie

Patient 34

- Polyneuropathie bei Vit-B-Mangel

Patient 35

- diabetische Mononeuropathie

Patient 36

- Papillitis des linken Auges

Patient 37

- Polymyositis
- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie

Patient 38

- Distal-symmetrische axonale Polyneuropathie
- Pathologische Glucosetoleranz
- Morbus Bechterew
- Kyphoskoliose
- Chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Patient 39

- Zoster ophthalmicus links
- Begleitkonjunctivitis
- Nebendiagnosen: Zosterneuralgie
- Presbyopie
- Chronische Obstipation
- Z. n. Mammaresektion rechts

Patient 40

- Anhaltende somatoforme Schmerzstörung der linken Körperseite

- agitierte Depression, anamnestisch
- Arterielle Hypertonie

Patient 41

- Diabetische Abduzensparese links
- Ausschluß frische zerebrale Ischämie
- lakunärem Hirnstamminsult mit linksseitiger Abduzens- und Glossopharyngeusparese (2000)
- Bekannte arterielle Hypertonie

2.8 Messung des Tau-Proteins

2.8.1 Zum Testprinzip:

Es wurde der Enzymimmunoassay „INNOTEST® hTau Ag“ von INNOGENETICS verwendet, der es ermöglicht humanes Tau-Protein quantitativ zu erfassen.
Es wurden bisher 4 verschiedene ELISA-Methoden zur Messung des Tau-Proteins publiziert, [40; 333] [210] wobei in dieser Arbeit, wie in den meisten Publikationen, der in [333] beschriebene Assay verwendet wurde.
Die Vertiefungen der verwendeten Mikrotiterplatten aus Polystyrol sind mit einem monoklonalen Antikörper gegen humanes Tau (AT120) beschichtet. In diese Vertiefungen werden die Standards und Proben pipettiert und mit Konjugat 1 inkubiert, das zwei biotinylierte Tau-spezifische monoklonale Antikörper (HT7 und AT2) zur Erkennung der unterschiedlichen Epitope enthält.
Das hinzugegebene Konjugat 2 enthält peroxidase-konjugiertes Streptavidin, an das sich das Biotin der Antikörper bindet.
Wird nun das Substrat mit einem Chromogen in die Vertiefungen pipettiert, entsteht eine blaue Farbe, die nach Zugabe von Schwefelsäure als Stopplösung in gelb umschlägt und deren Intensität proportional der in den anfänglichen Proben oder Standards vorhandenen Menge an humanem Tau-Protein ist.

2.8.2 Testablauf

Der Kit wird bei 2 - 8°C aufbewahrt und die daraus benötigten Substanzen am jeweiligen Messtag ungefähr 30 min. vor Testbeginn aus dem Kühlschrank, die

Liquorproben ungefähr 45 min. davor aus dem Gefrierschrank (-80°C) geholt, um Raumtemperatur zu erlangen.

Um eine schnellere Durchführung des Tests zu garantieren, werden pro Messung nur 6 Teststreifen verwendet. Die restlichen Streifen werden verschlossen in einem Plastikbeutel mit einem Silikagelbeutelchen wieder in den Kühlschrank gebracht.

Konjugat 1 wird durch Verdünnen mit Konjugatverdünnungspuffer im Verhältnis 1:100 in einem 13 ml Reagenzgefäß hergestellt.

Der höchste Standard (1200 pg/ml) wird durch Zugabe von 500 µl Probenverdünnungspuffer angefertigt, und nach 15 Sekunden für 15 Sekunden auf dem Vortex-Mischer gemischt. Die restlichen Standards werden durch serielle Verdünnung mit Probenverdünnungspuffer im Verhältnis1:1 in Eppendorf-Tubes hergestellt (600; 300; 150; 75 pg/ml).

Die Liquorproben werden vor dem Test für etwa 10 Sekunden auf dem Vortex-mischer durchmischt.

Das Konjugat 1 wird in das V-förmige Reservoir eingefüllt und mit der Mehrkanalpipette (TECAN) 75 µl in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gebracht. Anschließend werden mit einer Eppendorf-Pipette 25 µl der Standards und des Probenverdünnungspuffers für den Leerwert und die Proben einpipettiert. Zur Durchmischung wird die Platte bei 1000 U/min auf einem Mikrotiterplatten-Schüttler bewegt. Die Vertiefungen werden mit Klebefolie bedeckt und über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert.

Am nächsten Morgen werden die benötigten Reagenzien aus dem Kühlschrank geholt und auf Raumtemperatur gebracht. Die Waschlösung wird durch Verdünnen von 60 ml des Waschlösungskonzentrats (im Verhältnis 1:25) auf 1500 ml mit destilliertem Wasser hergestellt. Diese Lösung wird so lange in einem Erlenmeyerkolben geschwenkt bis alle darin befindlichen Kristalle aufgelöst sind.

Das Mikrotiterplattenwaschgerät wird mit dieser Lösung einmal gespült. Anschliessend die Platte 4 x mit jeweils 0,4 ml Waschlösung gewaschen.

Währenddessen wird das Konjugat 2 durch Verdünnung mit Konjugatverdünnungspuffer im Verhältnis 1:100 angefertigt. Mit der Mehrkanalpipette werden 100 µl in die einzelnen Vertiefungen pipettiert und die Streifen mit einer Klebefolie bedeckt und bei Raumtemperatur für 30 min. inkubiert.

Die Substratlösung wird durch Verdünnen des TMB-Chromogen-Konzentrats im Verhältnis 1:100 mit dem Substratpuffer gewonnen. Es muss darauf geachtet werden, dass das TMB vollständig geschmolzen war, da es unterhalb einer Temperatur von 18°C auskristallisiert.
Die Streifen werden mit dem automatischen Waschgerät gewaschen und mit der Mehrkanalpipette 100 µl der Substratlösung in jede Vertiefung zugegeben und für 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert.
Die 2 N Schwefelsäure wird nach Ende der Inkubation in derselben Reihenfolge wie das Substrat mit der Mehrkanalpipette zugegeben. Die Reagenzien werden durch vorsichtiges seitliches Klopfen an der Platte gemischt und diese innerhalb von 15 min. bei 450 nm im Mikrotiterplattenphotometer gemessen.
Die Messungen werden auf einen Peacock-Computer übertragen, die Standardkurven berechnet und ausgedruckt. Aus den gemessenen Doppelbestimmungen wird der Mittelwert berechnet. Die Standardabweichungen der Doppelbestimmungen sollten kleiner als 10% betragen, die Absorption des Probenverdünners sollte < 0,200 sein.
Die Absorption des höchsten Tau Standards sollte 1,6 - 2,2 sein, gemessen bei 450 nm.
Proben außerhalb des angegebenen Messbereichs von 75 pg/ml-1200 pg/ml müssen bei der nächsten Messung mit Probenverdünner verdünnt und die gemessene Konzentration um den Verdünnungsfaktor korrigiert werden.

2.9 Messung des Phospho-Tau-Proteins (181 P)

2.9.1 Zum Testprinzip

Es wurde der „INNOTEST® PHOSPHO-TAU (181P)“ von INNOGENETICS verwendet. Das Testprinzip ist das gleiche wie bei der Taumessung, es werden jedoch andere Antikörper eingesetzt. HT-7 zur Erkennung des humanen Taus, AT-270 erkennt spezifisch Tau, das an Threonin181 phosphoryliert vorliegt.
Es gibt sechs verschiedene ELISA-Essays, um Tau phosphoryliert an Threonin 181+231 [40], Threonin 231+Serin 235 [135], Serin 199 [135], Threonin 231 [169], Serin 396+404 [126] und das in der vorliegenden Arbeit verwendete an Threonin181 hyperphosphorylierte Tau [336] zu messen.

2.9.2 Testablauf :

Der Kit wird bei 2 - 8°C im Kühlschrank aufbewahrt und 30 min. vor Testbeginn herausgenommen, um die Reagenzien, die benötigt werden, auf Raumtemperatur zu bringen. Die Liquorproben werden 45 min. vor dem Test aus dem Gefrierschrank genommen.
Der Standard wird separat in einer Kühltruhe bei -20°C aufbewahrt und erst 5 min. vor Testbeginn herausgeholt. Nach kurzem Mischen auf dem Vortex-Mischer wird der höchste Standard von 1000 pg/ml durch Verdünnung des Konzentrats (100000 pg/ml) mit Probenverdünner im Verhältnis 1:100 hergestellt und auf Eis aufbewahrt. Die anderen Standards werden durch serielle Verdünnung von 200 µl Probenverdünner und 200 µl des höchstens Standards hergestellt und auf Eis aufbewahrt (Konzentrationen in pg/ml: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,8125; 3,9625).
Das Konjugat 1 wird angefertigt durch Verdünnung mit Konjugatverdünnungspuffer 1 im Verhältnis 1:100.
Die Liquorproben werden kurz vor Beginn des Versuchs auf dem Vortex-Mischer gemischt. Alle Proben und Standards werden in Doppelbestimmung gemessen.
Zuerst werden 75 µl der Standards, dann der Liquorproben in die Vertiefungen pipettiert, als Leerwert wird der Probenverdünnungspuffer verwendet. Dann werden 25 µl des Konjugat 1 mit der Mehrkanalpipette aus dem Reservoir in jede Vertiefung überführt. Auf dem Mikrotiterplattenschüttler wird die Platte bei 1000

rpm für 1 min. bewegt, um die Reagenzien zu durchmischen. Die Streifen werden mit einer Abklebefolie verschlossen und über Nacht bei 2 - 8°C inkubiert.
Die Waschlösung wird kurz vor Ende der Inkubationszeit hergestellt, indem 60 ml der konzentrierten Waschlösung auf 1500 ml in einem Erlenmeyerkolben aufgefüllt und bis zur Auflösung der Kristalle geschenkt werden.
Der Waschvorgang wird mit dem Mikrotiterplattenwaschgerät durchgeführt und jede Vertiefung 5 x mit 400 µl gewaschen.
Inzwischen wird Konjugat 2 durch Verdünnen der konzentrierten Lösung mit Konjugatverdünnungspuffer 2 im Verhältnis 1:100 hergestellt.
Mit der Mehrkanalpipette werden 100 µl zu jeder Vertiefung gegeben und die Platte nach Abkleben mit Folie für 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert.
Die Substratlösung wird durch Verdünnen des TMB-Chromogen-Konzentrats im Verhältnis 1:100 mit dem Substratpuffer gewonnen. Es muss darauf geachtet werden, dass das TMB vollständig geschmolzen ist, da es unterhalb von 18 °C auskristallisieren kann.
Es wird erneut mit 5 x 400 µl gewaschen und danach mit der Mehrkanalpipette 100 µl des Substrats zu den Standards und Proben gegeben und für 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert.
Anschließend wird in derselben Reihenfolge wie das Substrat, die Stopplösung zugegeben und durch seitliches Klopfen am Rahmen mit dem Inhalt der Streifen vermischt.
Innerhalb 15 min. wird mit dem Mikrotiterplattenphotometer bei 450 nm die Messung vorgenommen und auf den Peacock-Computer übertragen. Aus den Doppelbestimmungen werden die Messwerte als Mittelwert errechnet. Werte außerhalb des Messbereichs werden nicht verwertet, die Standardabweichung der einzelnen Doppelbestimmungen muss kleiner als 20% sein.

2.10 Messung des Beta-Amyloids (1-42)

2.10.1 Zum Testprinzip :

Es wurde der „INNOTEST® ß- AMYLOID(1-42)“ von INNOGENETICS verwendet.welcher die am häufigsten verwendete ELISA-Methode verwendet [10; 334].

Dieser Test ist ein Enzymimmunossay mit einem an eine Festphase gekoppelten monoklonalen Antikörper. An diesen wird das in den Standards und Proben vorhandene Beta-Amyloid gebunden und mit einem biotinylierten Antikörper inkubiert. Es wird Konjugat 2 hinzugegeben, das peroxidase-konjugiertes Streptavidin enthält und sich an diese Antikörper bindet. Nach Zugabe von Substratlösung findet eine Farbreaktion statt, die mit 0,9 N Schwefelsäure gestoppt und bei 450 nm gemessen wird.

2.10.2 Testablauf:

Der Kit wird bei 2 - 8°C aufbewahrt und die daraus benötigten Substanzen am jeweiligen Messtag ungefähr 30 min. vor Testbeginn aus dem Kühlschrank, die Liquorproben ungefähr 45 min. davor aus dem Gefrierschrank (-80°C) geholt, um Raumtemperatur zu erlangen. Die Standards werden in einer Gefriertruhe bei -20°C aufbewahrt und ungefähr 10 min. vor Gebrauch aus dieser entnommen. Unbenutzte Streifen der Mikrotiterplatte werden sofort in den widerverschließbaren Beutel und zurück in den Kühlschrank gebracht.
Die Konjugatarbeitslösung 1 wird durch Verdünnen mit Konjugatverdünnungspuffer 1 im Verhältnis 1:100 in 13 ml Reagenzgefäßen hergestellt.
Die Liquorproben werden auf dem Vortex-Mischer durchmischt und 80 µl in die Vertiefungen der Polypropylenplatte jeweils pipettiert, so dass der Liquor später, zur schnelleren Durchführung des Tests, mit der Mehrkanalpipette entnommen werden kann.
Die Standardlösung wird nach Angabe der Konzentration auf dem mitgelieferten Aufbewahrungsbeutel auf 2000 pg/ml mit Probenverdünnungpuffer verdünnt.

Die anderen Standards werden durch serielle Verdünnung in Polypropylen-Eppendorf-Tubes hergestellt (Konzentrationen in pg/ml: 1500; 1000; 500; 250; 125 pg/ml), zur Doppelbestimmung werden 200 µl mindestens angefertigt. Die Standards werden jeweils vor dem nächsten Pipettierschritt für 10 sek. auf dem Vortex-Mischer durchmischt.

Mit einer Mehrkanalpipette wird aus dem V-förmigen Reservoir in jede Vertiefung 75 µl Konjugat 1 gegeben. Anschließend werden 25 µl der Standards mit einer Pipette in die Vertiefungen als Doppelbestimmung eingefüllt.

Für den Leerwert wird Probenverdünnungspuffer verwendet. Die Liquorproben werden mit einer Mehrkanalpipette aufgenommen und ebenfalls 25 µl als Doppelbestimmung einpipettiert.

Der Halterahmen wird seitlich vorsichtig beklopft um die Reagenzien zu durchmischen und mit der Abklebefolie verschlossen. Die Inkubationszeit bei Raumtemperatur beträgt 1 Stunde.

Die konzentrierte Waschlösung wird im Verhältnis 1:25 mit destilliertem Wasser verdünnt. Das Fläschchen wird mehrfach mit Wasser gespült, um die sich darin noch befindenden Kristalle zu lösen. Die Verdünnung wird dann im Erlenmeyerkolben solange geschwenkt, bis sich alle Kristalle gelöst haben.

Mit dieser Lösung wird das Waschgerät durchgespült bevor die Mikrotiterplatte jeweils mit 5 x 400 µl gewaschen wird.

Die Konjugatarbeitslösung 2 wird in dieser Zeit durch Verdünnen im Verhältnis 1:100 mit Konjugatverdünnungspuffer 2 in einem 13 ml Reagenzgefäß hergestellt. Es werden dann mit der Mehrkanalpipette jeweils 100 µl in die Vertiefungen gegeben, die Streifen mit einer neuen Klebefolie verschlossen und für 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die Platte wieder mit 5 x 400 µl gewaschen.

Die Substratlösung wird durch Verdünnung des TMB-Substratkonzentrats mit Substratverdünnungspuffer im Verhältnis 1:100 in einem 13 ml Reagenzgefäß angefertigt, wobei die TMB-Substratlösung vollständig geschmolzen sein muss.

Es werden anschließend jeweils 100 µl mit der Mehrkanalpipette zu den Proben und Standards gegeben und diese für 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert.

Die Stopplösung wird in der gleichen Reihenfolge einpipettiert und die Reagenzien durch vorsichtiges seitliches Klopfen am Rahmenhalter durchmischt.

Die Absorptionsmessung wird innerhalb von 15 min. mit dem Mikrotiterplattenphotometer bei 450 nm vorgenommen, mit einer Referenzwellenlänge von 620 nm. Die Messungen werden auf den Peacock-Computer übertragen und mit dem Drucker ausgedruckt. Die Standardabweichungen sollten kleiner als 20% sein.
Die Absorption der Leerwerte sollte bei 450 nm < 0,100 sein, die des höchsten Standards > 1,5. Proben außerhalb des angegebenen Messbereichs (unterste Nachweisgrenze bei 50 pg/ml, oberste Nachweisgrenze 2000 pg/ml) werden nicht verwertet.

2.11 Bestimmung des Beta-Amyloids (1-42) und (1-40), mit dem Assay von The Genetics Company, Zürich :

2.11.1 Zum Testprinzip:

Es wurde der Kit „Amyloid-Beta-Assay“, der Firma The Genetics Company, Zürich, verwendet.
Die Bestimmung des Beta-Amyloids erfolgt mit einem Festphasen-Enzymimmunoassay. Das Antigen wird an zwei Epitopen von Antikörpern gebunden, die einen „Sandwich-Komplex“ bilden. An den Detektionsantikörper bindet sich indirekt über eine Biotin-Streptavidin-Bindung ein Enzym, das in der folgenden Reaktion die Umwandlung des zugegebenen Substrats (Chromogen) in ein farbiges Reaktionsprodukt katalysiert. Die Farbintensität wird mit dem Photometer erfasst, die gemessene Extinktion entspricht der Menge an Beta-Amyloid (1-42) in der Probe.

2.11.2 Testablauf, Beta-Amyloid (1-42):

Alle Reagenzien werden erst kurz vor Beginn des Tests aus dem Kühlschrank (2 - 8°C) geholt. Das Arbeiten mit den Standards und Proben erfolgt auf Eis, vor ihrer jeweiligen Verwendung werden diese mit dem Vortex-Mischer gemischt.
Der höchste Standard wird bei – 20°C aufbewahrt und mit Probenverdünnungspuffer auf 2000 pg/ml verdünnt, die anderen Standards werden durch serielle Verdünnung aus diesem und Probenverdünnungspuffer in

Eppendorf-Tubes gewonnen (Konzentrationen in pg/ml: 1500, 1000, 750, 500, 250, 100).

Das Antikörper-Konjugat wird im Verhältnis 1:100 mit Antikörper-Konjugatverdünnung gemischt.

In jede einzelne Vertiefung der Testplatte werden 50 µl dieser Antikörper-Konjugatverdünnung mit der Multipipette gegeben. Anschließend werden jeweils 50 µl der Standards, des Leerwerts (Probenverdünnungspuffer) in Dreifachbestimmung, und in Doppelbestimmung die einzelnen Proben zugegeben. Die Testplatte wird mit Abdeckfolie versehen, auf dem Mikrotiterplattenschüttler 5 min. gemischt und bei 2 - 8°C über Nacht inkubiert. Die Testreagenzien für den folgenden Tag können jetzt schon aus dem Kühlschrank genommen werden, um Raumtemperatur zu erlangen.

Die Waschlösung wird durch Verdünnen im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser hergestellt. Das Enzymkonjugat wird mit Enzymkonjugatverdünnung im Verhältnis 1:100 hergestellt.

Die Platte wird auf dem Mikrotiterplattenwaschgerät mit 5 x 300 µl gewaschen, durch Ausklopfen auf Zellulose nach Beendigung des Vorganges werden Flüssigkeitsreste aus den Kavitäten entfernt.

Es werden dann 100 µl der Enzymkonjugatverdünnung in jede Vertiefung pipettiert, die Platte mit Abdeckfolie versehen und für 30 min. bei Raumtemperatur auf dem Mikrotiterplattenschüttler bei 800U/min. inkubiert.

Es folgt ein Waschdurchgang mit Ausklopfen der Platte, anschließend werden jeweils 100 µl Substrat zugegeben und bei Raumtemperatur für 10-15 min. inkubiert.

Die Zugabe von 50 µl 1 M Schwefelsäure stoppte die Reaktion, es wird darauf geachtet, die gleiche Reihenfolge wie bei den vorangegangenen Schritten beim Pipettieren einzuhalten.

Die Absorption wird im Photometer bei 450 nm (Referenzwellenlänge 620 - 650nm) innerhalb einer Viertelstunde gemessen.

Die Messungen werden auf den Peacock-Computer übertragen und mit dem Drucker ausgedruckt. Die Standardabweichungen sollten kleiner als 10% sein, die Absorption der Leerwerte bei 450 nm < 0,2, die des höchsten Standards nicht < 0,6.

Proben außerhalb des angegebenen Messbereichs (unterste Nachweisgrenze bei 100 pg/ml, oberste Nachweisgrenze 2000 pg/ml) werden nicht verwertet.
Die bei linearer Darstellung der Messdaten sich ergebende Eichgerade, deren Position, Steigung und Korrelation mit der linearen Regression errechnet wird, kann, wenn erforderlich, durch Verkürzung des Auswertebereichs in ihrem Korrelationskoeffizienten verbessert werden.

2.11.3 Testablauf, Beta-Amyloid (1-40):

Die Verwendung des Assays für die Bestimmung des Beta-Amyloids (1-40) wird nicht in allen Einzelheiten, sondern in ihren Unterschieden aufgeführt, da beide Kits größtenteils in ihrem Gebrauch übereinstimmen.
Da die Konzentration des Beta-Amyloids (1-40) meist den Auswertebereich überschreitet, werden die Proben mit Probenverdünnungspuffer im Verhältnis 1:5 auf der Probenverdünnungsplatte gemischt und mit der Multipipette aus dieser auf die Mikrotiterplatte übertragen. Der Verdünnungsfaktor wird dann bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

2.12 Messung des Proteins S100B

2.12.1 Zum Testprinzip:

Die Messung des Proteins im Liquor erfolgte mit einem immunluminometrischen Assay der Firma Sangtec (Bromma, Schweden).
Dieser misst die B-Untereinheit des Proteins S-100 nach dem „Sandwich-Prinzip“. Ein Antikörper gegen S-100B, der an der Wand der verwendeten Röhrchen haftet, bindet dieses, ein Materialüberschuss wird durch die Waschvorgänge entfernt. Das zugegebene Tracerkonjugat besteht aus einem zweiten Anti-S-100-Antikörper mit einem daran gebundenen Isoluminolderivat, der sich an das S-100B bindet, das nun an die Wand der Röhrchen durch den ersten Antikörper fixiert ist.
Im eigentlichen Messschritt wird alkalische Peroxidlösung und Katalysatorlösung in die Teströhrchen gegeben und die Oxidation des Isoluminols sofort gestartet, weshalb dieser Vorgang automatisch im Messgerät durchgeführt wird. Das durch die Emission der Photonen freigesetzte Licht (425nm), gemessen in relativen

Lichteinheiten, ist proportional zur gebundenen Menge an S-100B in der Probe und wird mit Hilfe eines Photomultipliers im Luminometer gemessen.

2.12.2 Der Testablauf:

Die Reagenzien (Test-Kit und Starter-Kit) werden bei 2 - 8°C gekühlt und etwa 45 min. vor Gebrauch aus dem Kühlschrank geholt, um Raumtemperatur zu erlangen.

Die Liquorproben werden in dieser Zeit von -80°C aufgetaut, bis sie ebenfalls Raumtemperatur haben und für jeweils zehn Sekunden mit Hilfe eines Vortex-Mischers durchgeschüttelt, um eine Durchmischung der Proben zu erhalten. Die Röhrchen werden in einen Halteständer eingesetzt und mit der Rekonstitution der Standards begonnen.

Es wird 1 ml destilliertes Wasser mit einer Eppendorf-Pipette jeweils in die Glasbehälter mit lyophilisiertem Standard und Kontrollseren gegeben und kurz auf dem Vortex-Mischer durchmischt. Dann wird in jedes Röhrchen 100 µl des Diluents pipettiert und anschließend sofort damit begonnen, 100 µl des Standards (Konzentrationen in µg/l: 0; 0,1; 0,4; 2; 8; 20), der Kontrollseren bzw. der Proben in die Röhrchen als Doppelbestimmung zu geben.

Es soll darauf geachtet werden, dass die Proben innerhalb von zehn Minuten eingefüllt werden. Es folgt eine Stunde Inkubationzeit.

In dieser Zeit wird die Waschlösung durch Verdünnung der mitgelieferten 50 ml Konzentration mit destilliertem Wasser auf 1000 ml vorbereitet, wobei darauf geachtet werden muss, dass die sich in der konzentrierten Waschlösung befindlichen Kristalle mit aufgelöst werden.

Nach Ende der Inkubationszeit wird der Inhalt der Röhrchen ausgeleert und mit einer Eppendorf Multipipette-Plus (versehen mit Combitip 50 ml) gewaschen, indem in drei Waschzyklen jeweils 2 ml der Waschlösung zugegeben wurde und nach jedem Waschgang der Ständer umgedreht und ausgeleert wird.

Als nächstes werden jeweils 200 µl des Tracerkonjugats mit der Eppendorf Multipipette (versehen mit Combitip 5 ml) zugegeben und die Proben zwei Stunden inkubiert.

2.12.3 Vorbereitung des Luminometers

In dieser Zeit wird der Auto-CliniLumat für die Messung unter zu Hilfenahme des Starter-Kits vorbereitet.

Eine Peroxid-Tablette wird in 50 ml der 4%igen Natronlauge aufgelöst und 30 Minuten leicht bewegt. Die Katalysatorlösung stellt man her, indem 500 µl der Katalysatorstammlösung in 50 ml Katalysator-Diluent überführt und vorsichtig zur Durchmischung geschwenkt werden.

Das Lyophilisat der Lichttest-Reagenz wird mit 2 ml destilliertem Wasser rekonstituiert, vorsichtig geschüttelt, um eine Schaumbildung zu vermeiden, und für 5 min. stehen gelassen.

Die alkalische Peroxid-Lösung wird in Injektor-Position 1 des Luminometers und die Katalysator-Lösung in Injektor-Position 2 gebracht.

Das Gerät wird nun mit drei Waschzyklen durchgespült, wobei 6 der im Starter-Kit enthaltenen Röhrchen verwendet werden.

Anschließend wird der Lichttest durchgeführt.

Die Messung des Geräteleerwerts, in der die relativen Lichteinheiten der vom Messgerät automatisch injizierten Reagenzien gemessen werden, erfolgt in zwei Röhrchen. Die Messung der Lichttestreagenzien wird in drei Messröhrchen, befüllt mit jeweils 100 µl Lichttestreagenz, vorgenommen.

Die Richtwerte können dem mitgelieferten Qualitätskontrollbericht entnommen werden.

Chemischer Background (Geräteleerwert) : < 1500 RLU (relative Lichteinheiten)

Licht-Check : 400 000 – 1000 000 RLU

2.12.4 Luminiszenzmessung

Nach Ende der Inkubationszeit werden die Proben und Kontrollen wieder mit 3 x 2 ml Waschlösung gewaschen, wobei die Eppendorf Multipipette-Plus (versehen mit Combitip 50 ml) benützt wird.

Die Lumineszenzmessung wird durchgeführt, indem zuerst zwei Röhrchen ohne enthaltenden Antikörper und nach einer Freistelle zuerst die Kontrollseren für die Standardkurve, dann die Röhrchen für die Hoch-/Niedrig-Kontrollen und anschließend die Proben jeweils in Doppelbestimmung in das Gerät gestellt werden. Die Messzeit beträgt 5 Sekunden, die Werte und die Standardkurve werden auf dem Drucker im Gerät ausgedruckt.

Die Sollwerte der gemessenen Kontrollseren im hohen und niedrigen Bereich variieren von Kit zu Kit und werden den beiliegenden Sollberichten entnommen. Die Mittelwerte werden jeweils aus den Doppelbestimmungen berechnet. Die maximale Standardabweichung der Doppelbestimmungen darf 10% betragen. Der Messbereich wird mit 0,02 - 20 µg/l angegeben.

Nach jedem Messtag wird der Luminometer mit destilliertem Wasser durchgespült, indem die zwei Flaschen in den Injektorpositionen durch destilliertes Wasser ersetzt werden. Hierzu werden zehn Starter-Kit-Röhrchen verwendet, die für die 5 Waschzyklen benötigt wurden.

2.12.5 Grundanalytik des Liquors

Alle Liquorproben wurden im Rahmen der Grundanalytik untersucht. Es erfolgte die Beurteilung des Liquors auf Blutbeimengungen, Blutgerinnsel, Eiter und Verfärbungen, die Anzahl der Zellen, wie auch die Zellen selbst untersucht, Gesamteiweiß, Laktat, und Liquorglucose bestimmt. Quotientendiagramme für Albumin und IgG, IgA und IgM, sowie oligoklonales IgG unabhängig von der Fragestellung routinemäßig durchgeführt.

2.12.6 Lumbalpunktion

Die Lumbalpunktion wurde zwischen 8.00 und 17.00 Uhr im Sitzen zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbelköper durchgeführt. Es wurden zwischen 12 und 15 ml, , verteilt auf drei Polypropylenröhrchen, abgenommen. Nach der Punktion wurden dem Patienten noch 2 ml EDTA-Blut abgenommen. Der Liquor wurde dann sofort auf Eis ins Labor gebracht und Zellzahl, Lactat, Proteine und Albuminquotient routinemäßig bestimmt. Blutiger Liquor und Liquor mit pathologischem Befund in der Routineuntersuchung wurde nicht in der Studie verwendet. Der Liquor wurde anschließend für 10 min. bei 2000 Umdrehungen pro Minute zenrifugiert, die Proben aliquotiert und bei -80oC eingefroren.

2.13 Statistische Vorgehensweise

2.13.1 Deskriptive Statistik

Hinsichtlich der Alterskorrelation der einzelnen Parameter führten wir eine Regressionsanalyse durch. Hierbei geht es um den Zusammenhang zweier Variablen, wobei die Altersabhängigkeit der verschiedenen Biomarkerkonzentrationen untersucht werden sollte. Mit Hilfe der Regressionsrechnung kann dieser formelmäßig erfasst werden und herausgefunden werden ob eine linearer Zusammenhang der Variablen besteht. In Anbetracht der kleinen Gruppengrößen kann dieser in der vorliegenden Arbeit jedoch nur als Tendenz vorsichtig interpretiert werden.

2.13.2 Einzelparameteranalyse

Der Kolmogorov-Smirnov-Test dient der Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen. Er eignet sich im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test auch für kleinere Fallzahlen.

Anschließend wurde die Homogenität der Varianzen überprüft, welche die Vorraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse ist. Es wurde der Levene-Test verwendet, der robust gegenüber den Werten anwendbar ist.

Es folgte die Signifikanztestung. Für normalverteile Werte wurde die einfache Varianzanalyse (One-Way-Anova) durchgeführt, welche bei mehr als zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben angewandt werden kann und dem Vergleich hinsichtlich ihrer Mittelwerte dient. Die Normalverteilung in den einzelnen Stichproben und die Varianzenhomogenität über die Stichproben hinweg ist die Vorrausetzung.

Der H-Test nach Kruskal und Wallis wurde für nicht normalverteilte Werte als nichtparametrischer Test eingesetzt. Es ist ein Vergleich von mehr als zwei Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenzen (Mediane), wobei die Werte beliebig verteilt sein können und mindestens Ordinalniveau besitzen dürfen. Im Fall einer nicht gegebenen Normalverteilung oder bei Vorliegen des Ordinalniveaus ersetzt der H-Test die einfaktorielle Varianzanalyse. Wendet man den H-Test bei normalverteilten Stichproben an, so besitzt er eine Effizienz von 95% der Varianzanalyse.

Es folgte die Durchführung der Post-Hoc-Tests bei signifikantem Ergebnis der Signifikanztestung zur Bestimmung der jeweilig für die Signifikanz verantwortlichen Gruppen.
Im Falle eines signifikanten Ergebnisses der Varianzanalyse (bei normalverteilten und varianzhomogenen Stichproben) wurde der t-Test nach Student, der einen Vergleich jeweils zweier Gruppen miteinander ermöglicht, eingesetzt.
Im Falle eines signifikanten Ergebnisses des H-Tests (bei nicht normalverteilten Stichproben) kam der U-Test nach Mann und Whitney zur Ermittlung der jeweilig für die Signifikanz verantwortlichen Gruppen zum Einsatz.
Dieser Test dient dem Vergleich zweier Stichproben, wobei die Werte beliebig verteilt sein können, oder wenn Ordinalniveau vorliegt. Wird der U-Test bei normalverteilten Stichproben angewendet, besitzt er ebenfalls eine Effizienz von 95% des t-Tests nach Student.
Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Signifikanz-Tests sind explorativ zu werten, somit können Tendenzen erkannt werden. Es erfolgte keine Adjustierung bezüglich multiplen Testens. Die Interpretation sollte insofern vorsichtig vorgenommen werden.

Anschließend erfolgte die Berechnung der Sensititivität und Spezifität.
Als Sensitivität bezeichnet man die Eignung des Parameters, Individuen einer bestimmten Gruppe (z.b. AD) so vollständig wie möglich zu erfassen und den Anteil der richtig positiven Testergebnisse an der Gesamtzahl der Testpersonen (Sensitivität = Richtig positiv/(richtig positiv + falsch negativ).
Als Spezifität bezeichnet man die Eignung des Parameters ausschließlich Individuen einer bestimmten Gruppe (z.b. AD) zu erfassen und somit den ‚Anteil der richtigen negativen Testergebnisse an der Gesamtzahl der Testpersonen (Spezifität = richtig negativ/(richtig negativ + falsch positiv).
Hierfür wendeten wir die Methode der Diskriminanzanalyse über einen Parameter im Vergleich der betrachteten Gruppe (z.B. AD) und der nicht zu dieser Gruppe gehörenden Individuen (z.B. non-AD, d.h. gegenüber allen anderen Gruppen, die als jeweilige Vergleichsgruppe zusammengefasst wurden) an. Über die so erhaltene Vierfeldertafel wurden mittels oben genannter Formeln Sensitivität und Spezifität bestimmt und im Anschluß der cut-off-Wert pro Parameter als Wertepaar Sensitivät/ Spezifität in der dazugehörigen ROC-Kurve abgelesen.

Die Zusammenhänge zwischen Sensitivität und Spezifität wurden mit der Receiver Operating Characteristic beschrieben. Unter Zugrundelegung variierter Trennwerte wird die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität (1-Spezifität) aufgetragen. Je mehr die ROC-Kurve von der 45-Grad-Linie abweicht, je bauchiger sie also ist (also je größer die Area under the curve – AUC – ist), desto besser die gesamte Vorhersagekraft des Tests. Maß ist die Fläche unter der Kurve, diese hat den maximalen Wert von 1.
Die Koordinaten der Kurve bestehen aus den Messwerten der einzelnen Parameter und den dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten.

2.13.3 Multiple Diskriminanzanalyse [78]

Die Diskriminanzanalyse ist ein Klassifikationsverfahren mit dem gegebene Fälle (zum Beispiel Patienten mit einem auffälligen Liquorprofil) anhand von intervallskalierten Vorhersagevariablen bestimmten Gruppen zugeordnet werden sollen (diagnostische Zugehörigkeit z. Bsp. zur Alzheimerdemenz). Die Gruppenzuordnung wird vorgenommen, indem sich an bereits gruppierten Fällen orientiert wird.
Es wird schrittweise im Programm nach den Parametern gesucht, die den meisten Informationsgewinn bringen, und solche weggelassen, die die Vorhersage verschlechtern.
Im Gegensatz zur Einzelparameteranalyse wurde bei der Gesamtanalyse aller Parameter (Tau, Phospho-Tau, S100, Betaamyloid, Beta-Amyloid40, Beta-Amyloid42, r4240 und r4042, Alter) die Diskriminanzanalyse über alle 5 Patientengruppen in einem Rechenschritt eingesetzt. Das Alter floss in die Berechnungen mit ein, weshalb etwaige Altersunterschiede und die hieraus entstehenden möglichen Änderungen der Biomarkerprofile berücksichtigt wurden.
Das Alter wird so bei der Auswertung berücksichtigt. Das ist dann sinnvoll, wenn die Effekte der Parameter vom Alter beeinflusst sind, d.h. dass die Wirkung sich im Alter ändert.

3 Ergebnisse

3.1 Einzelparameteranalyse

Es werden alle gemessenen Patienten aufgeführt.

Die Gruppengrößen unterscheiden sich zwischen den einzelnen Parametern, da diese nicht bei allen Patienten vollständig erhoben werden konnten. Das MMSE-Ergebnis fehlt bei den Kontrollen, da bei diesen der Test nicht durchgeführt worden war.

Insgesamt wurden 136 Patienten gemessen.

Tabelle 15: Fallzahlen der Einzelparameteranalyse (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, m: männlich, w: weiblich, MMSE: Mini-Mental-State-Examination)

Diagnose	n	Alter (range) in Jahren	Geschlecht	MMSE
AD	n=41	70 (52 - 85)	m=15 w=26	21±4,2
MCI	n=14	65 (51-75)	m=9 w=5	28±1,6
Depression	n=25	63 (37 - 85)	m=11 w=14	28±1,8
VD + GD	n=15	75 (64 - 81)	m=8 w=7	20±6
Kontrollen	n=41	48 (19 - 80)	m=21 w=20	Keine Testung

Tabelle 16: Es wurden folgende Parameter untersucht:

Tau
Phospho-Tau181
Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS, Belgien)
Beta-Amyloid (1-40) und (1-42) (The Genetics Company, Zürich)
Beta-Amyloid Ratio (42/40)x10
Beta-AmyloidRatio (40/42)
S100b

3.1.1 Tau

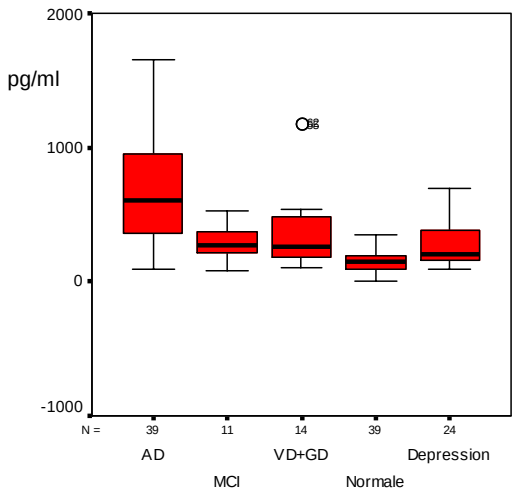

Abbildung 1: Tau-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Tabelle 17: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Tau-Konzentrationen in pg/ml und Standardabweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, Depr.: Depression, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	39	691,5	407,7
MCI	11	289,8	149,6
VD+GD	14	405,9	348,3
Kontr.	39	156,6	87,0
Depr.	24	264,2	154,9
Gesamt	127	380,2	346,3

Die AD unterscheidet sich signifikant bezüglich der Tau-Werte von allen anderen Gruppen (MCI, VDGD, Depression und Kontrollen). Die Einzelparameteranalyse für das Tau-Protein ergibt für die AD-Gruppe somit deutlich erhöhte Messwerte im Vergleich mit allen anderen Gruppen, allerdings mit der größten Streubreite von allen (siehe Tabelle 17). Die mittleren gemessenen Werte zeigen, dass Tau bei der AD-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen um das fast viereinhalbfache (360%) erhöht ist.

Die MCI-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der AD- und der Kontrollgruppe. Kein Unterschied ist zur VDGD- und zur Depressionsgruppe erkennbar.

Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich von der AD- und der Kontrollgruppe signifikant, während kein Unterschied zur Depressionsgruppe und zur MCI-Gruppe erkennbar ist.

Die Depressionsgruppe unterscheidet sich von der AD- und der Kontrollgruppe signifikant, kein Unterschied ist zur VDGD - und MCI-Gruppe erkennbar.
Die Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von der AD-, der MCI-, der VDGD- und der Depressionsgruppe. (siehe Anhang Tau-Protein, siehe Tabelle 55).

Tabelle 18: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in den verschiedenen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Tau	R	R Square	p-Wert
AD	0,228	0,052	0,162
MCI	0,69	0,476	0,108
VD+DG	0,23	0,053	0,585
Kontrollen	0,152	0,023	0,006
Depression	0,31	0,096	0,934

Es konnte in Tabelle 18 ein signifikanter linearer Zusammenhang des Tau-Proteins mit dem Alter nur bei den Kontrollpersonen gefunden werden, wenngleich die Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von R=0,228 relativ schwach ausfiel. Bei der MCI-Gruppe war eine deutliche (R=0,69), wenn auch nicht signifikante Korrelation ersichtlich.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für Tau in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz; Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität):

TAU	Sens.in %	Spez. in %
AD	61,5	90,9
MCI	72,7	37,9
VD+GD	35,7	67,3
Kontrollen	97,4	54,5
Depression	66,7	37,9

Tabelle 20: cut-offs der Tau-Werte in pg/ml in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	pg/ml
AD	465,2
MCI	334,8
VD+GD	385,4
Kontrollen	317,3
Depression	334,8

Der aus der ROC-Kurve (siehe Anhang, Abschnitt Tau-Protein) ablesbare cut-off wurde mit 465 pg/ml zur Unterscheidung der AD von allen anderen Gruppen bei 61,5% Sensitivität und 90,9% Spezifität berechnet. Die Sensitivität und Spezifität MCI, von allen anderen Gruppen mit dem Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 72,7% und 37,9%. Der aus der ROC-Kurve (siehe Anhang, Abschnitt Tau-Protein) ablesbare cut-off wurde mit 335 pg/ml zur Unterscheidung von MCI von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität, VDGD von allen anderen Gruppen mit dem Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 35,7% und 67,3%.

Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 385 pg/ml zur Unterscheidung von VDGD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet. Die Sensitivität und Spezifität, Depressionen von allen anderen Gruppen mit dem Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 66,7% und 37,9%. Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 335 pg/ml zur Unterscheidung der Depressionen von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet. Die Sensitivität und Spezifität, die Kontrollen bei einem cut-off von 317 pg/ml von allen anderen Gruppen mit dem Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 97,4% und 54,5%. (siehe Abschnitt 7.1.4, Anhang).

3.1.2 Phospho-Tau

3.1.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:

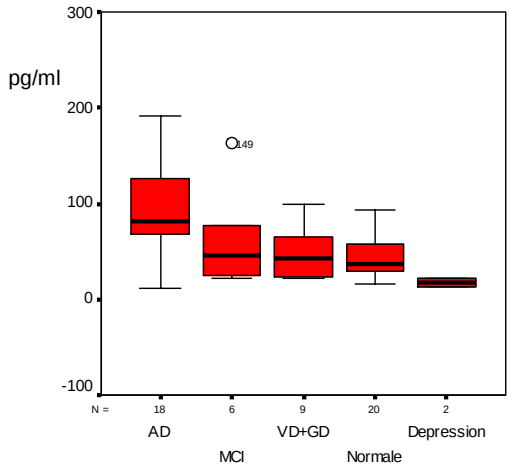

Abbildung 2: Phospho-Tau-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Tabelle 21: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Phospho-Tau-Konzentrationen in pg/ml und Standardabweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, Depr.: Depression, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	18	95,4	49,5
MCI	6	63,0	53,2
VD+GD	9	48,8	28,4
Kontr.	20	42,7	20,7
Depr.	2	17,6	5,6
Gesamt	55	62,3	43,7

Die AD-Gruppe unterscheidet sich von der VDGD- , der Kontrollgruppe und der Depressionsgruppe signifikant, während kein Unterschied zur MCI-Gruppe erkennbar ist.

Die MCI-Gruppe unterscheidet sich von keiner anderen Gruppe.

Die Phospho-Tau-Konzentrationen liegen zwischen der AD-Gruppe und denen der VDGD- und Kontrollgruppe, die ähnliche Werte aufweisen. Die Depressionsgruppe, jedoch aus nur 2 Patienten bestehend und insofern von geringer Aussagkraft, liegt deutlich, wenn auch mit fehlender Signifikanz, unter den anderen Gruppen.

Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich von der AD- und der Depressionsgruppe signifikant, wobei kein Unterschied zur Kontroll- und zur MCI-Gruppe erkennbar ist.

Die Depressionsgruppe unterscheidet sich von der AD- und der VDGD-Gruppe signifikant. Kein Unterschied war zur MCI- und zur Kontrollgruppe erkennbar.

Die Sensitivität und Spezifität, die Depressionsgruppe von allen anderen Gruppen mit dem Phospho-Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 100% und 60,4%.
Die Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant nur von der AD-Gruppe. (siehe Tabelle 63, Anhang).

Tabelle 22: Altersabhängigkeit des Phospho-Taus in den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, P-Tau: Phospho-Tau)

P-Tau	R	R Square	p-Wert
AD	0,105	0,011	0,614
MCI	0,609	0,37	0,301
VD+DG	0,100	0,01	0,632
Kontrollen	0,148	0,022	0,017
Depression	-	-	-

Es konnte in Tabelle 22 ein signifikanter linearer Zusammenhang des Phospho-Tau-Proteins nur bei den Kontrollpersonen - wie beim unphosphorylierten Tau ebenfalls- gefunden werden. Die Korrelation ist zwar signifikant, jedoch sehr gering mit einem niedrigen Korrelationskoeffizienten (R=0,148).

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für Phospho-Tau in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

P-Tau	Sens. in %	Spez. in %
AD	72,2	83,8
MCI	33,3	55,1
VD+GD	66,7	50,0
Kontrollen	75,0	57,1
Depression	100	60,4

Tabelle 24: cut-offs der Phospho-Tau-Werte in pg/ml in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	pg/ml
AD	71,5
MCI	61,5
VD+GD	57,1
Kontrollen	58,1
Depression	40,2

Die Sensitivität und Spezifität AD von allen anderen Gruppen mit dem Phospho-Tau-Protein zu unterscheiden liegt bei 72,2% und 83,8%. Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 72 pg/ml zur Unterscheidung von AD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität, MCI von allen anderen Gruppen mit dem Phospho-Tau-Protein zu unterscheiden, liegt bei 33,3% und 55,1%, bei einem cut-off von mit 62 pg/ml zur Unterscheidung des MCI von allen anderen Gruppen. Die VDGD-Gruppe wird mit fast doppelt so hoher Sensitivität erfasst bei ähnlichem

Spezifitätswert und einem niedrigeren cut-off als bei der MCI-Gruppe. Der cut-off der Depressionsgruppe ist der niedrigste von allen Gruppen mit der höchsten Sensitivität, bei jedoch deutlich zu geringer Fallzahl (n=2).
Der cut-off zur Unterscheidung der Kontrollgruppe von allen andere Gruppen ist fast gleich wie der cut-off der VD+GD-Gruppe, bei jedoch leicht verbesserten Sensitivitäten und Spezifitäten. (siehe Abschnitt 7.2.4)

3.1.3 ß-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS, Belgien)

3.1.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

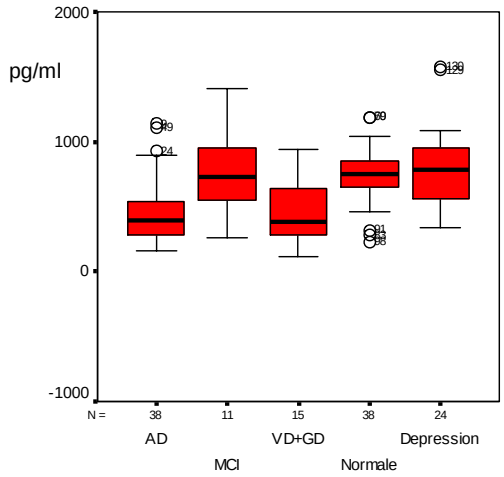

Abbildung 3: Beta-Amyloid (1-42)-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Tabelle 25: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Beta-Amyloid (1-42)-Konzentrationen in pg/ml und Standardabweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, Depr.: Depression, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	38	467,3	245,9
MCI	11	782,9	332,0
VD+GD	15	459,7	250,4
Kontr.	38	742,2	205,0
Depr.	24	808,8	318,2
Gesamt	126	641,9	297,0

Die AD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI-Gruppe, der Depressionsgruppe und der Kontrollgruppe, jedoch nicht von der VDGD-Gruppe. (s. Anhang, Beta-Amyloid-Protein).

Die MCI-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der AD-Gruppe und der VDGD-Gruppe. Kein Unterschied ist zur Depressions- und Kontrollgruppe erkennbar.

Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI- , Kontroll- und Depressionsgruppe signifikant, wobei zur AD-Gruppe keine Abgrenzung möglich war.

Die Depressionsgruppe unterscheidet sich signifikant von der AD - und der VDGD-Gruppe, zu den Kontrollen und der MCI-Gruppe konnte kein Unterschied ausgemacht werden.

Die Kontrollgruppe lässt sich nur signifikant zur AD - und zur VDGD-Gruppe abgrenzen. (siehe Tabelle 71, Anhang).

Tabelle 26: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42) in den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid (1-42)	R	R Square	p-Wert
AD	0,131	0,017	0,034
MCI	0,442	0,195	0,033
VD+DG	0,336	0,113	0,412
Kontrollen	0,215	0,046	0,000
Depression	0,022	0,004	0,028

Es konnte in Tabelle 26 beim Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) eine signifikante lineare Altersabhängigkeit bei der AD-, MCI-, Kontroll- und Depressionsgruppe gefunden werden.

Tabelle 27: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für Beta-Amyloid in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

B.-Amyl.	Sens. in %	Spez. in %
AD	81,6	70,5
MCI	54,5	57,4
VD+GD	66,7	58,6
Kontrollen	71,1	62,5
Depression	58,3	59,8

Tabelle 28: cut-offs der Beta-Amyloid-Werte in pg/ml in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	pg/ml
AD	585,6
MCI	705,1
VD+GD	570,3
Kontrollen	675,6
Depression	705,1

Die Sensitivität und Spezifität, AD von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) zu unterscheiden, liegt bei 81,6% und 70,5% und liegt somit über den Werten der anderen Gruppen. Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 586 pg/ml zur Unterscheidung von AD von allen anderen Gruppen. Die MCI-Gruppe wird von allen anderen Gruppen mit 54,5% und 57,4% Sensitivität und Spezifität bei einem cut-off-Wert von 705 pg/ml unterschieden.
Die VD+GD-Gruppe liegt etwas über diesen Werten bei einem cut-off von 570 pg/ml welcher damit knapp unter dem der diagnostisch ähnlichen VD+GD-Gruppe liegt.

Die Sensitivität und Spezifität bei der Depressions-Gruppe liegt bei 58,3% und 59,8%, bei gleichem cut-off-Wert wie bei der MCI-Gruppe

Die jeweiligen Werte der Kontrollgruppe liegen bei 71,1% und 62,5%, der cut-off bei 676 pg/ml und damit im Bereich der MCI- und Depressionsgruppe (siehe Abschnitt 7.3.4).

3.1.4 Beta-Amyloid (1-40), gemessen mit dem Assay von The Genetics Company, Zürich)

3.1.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

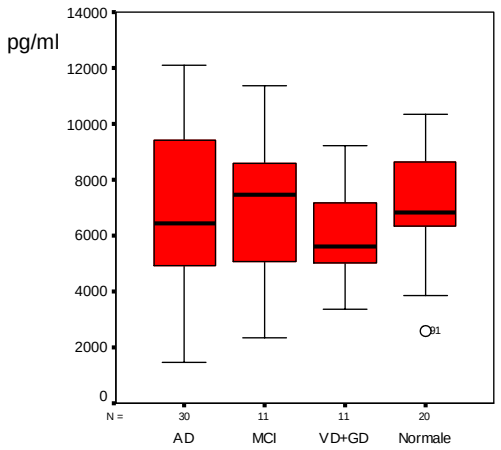

Abbildung 4: Beta-Amyloid-(1-40)-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Abeta: Beta-Amyloid)

Tabelle 29: Anzahl der Patienten, Mittelwerte in pg/ml (MW) der Beta-Amyloid-(1-40)-Konzentrationen in pg/ml und Standardabweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	30	7006,2	2923,6
MCI	11	7043,5	2895,2
VD+GD	11	6024,1	1911,8
Kontr.	20	7051,2	1822,7
Gesamt	72	6874,4	2491,6

Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Es kann die Tendenz beobachtet werden, dass die AD-, die MCI-Gruppe und die Kontrollen höhere Werte für Beta-Amyloid (1-40) als die VDGD-Gruppe aufweisen. Jedoch sind dies nur Tendenzen, eine statistisch ausreichende Signifikanz wurde nicht erreicht.

Die Depressionsgruppe konnte aufgrund mangelndes Liquorprobenvolumens nicht gemessen werden.

Tabelle 30: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloids (1-40) den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid (1-40)	R	R Square	p-Wert
AD	0,409	0,167	0,397
MCI	0,335	0,112	0,980
VD+DG	0,071	0,005	0,660
Kontrollen	0,397	0,158	0,002

Das Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company, Zürich) korrelierte nur bei der Kontrollgruppe, wie in Tabelle 30 zu sehen ist, signifikant linear mit dem Alter mit einem niedrigen Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für Beta-Amyloid (1-40) in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

Beta-Amyloid (1-40)	Sens. in %	Spez. in %
AD	43,3	57,1
MCI	54,5	60,7
VD+GD	63,6	55,7
Kontrollen	45,0	59,6

Tabelle 32: cut-offs der Beta-Amyloid-(1-40)-Werte in pg/ml in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	pg/ml
AD	6889,4
MCI	6979,7
VD+GD	6487,0
Kontrollen	6979,7

Die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten sind dementsprechend niedrig. Die cutoff-Werte liegen bei der AD-, MCI-, und Kontrollgruppe ungefähr bei 6900 pg/ml, der Wert der VDGD-Gruppe liegt mit 6487 pg/ml etwas niedriger (siehe Abschnitt 7.5.3).

3.1.5 Beta-Amyloid (1-42), gemessen mit dem Assay von The Genetics Company, Zürich

3.1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

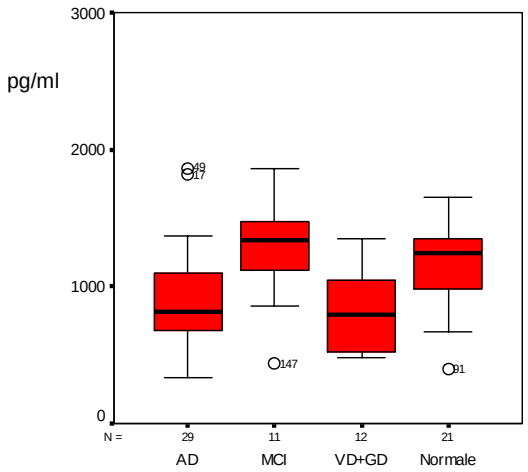

Abbildung 5: Beta-Amyloid-(1-42)-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Abeta 42: Beta-Amyloid 1-42)

Tabelle 33: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentrationen in pg/ml und Standardabweichungen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	29	915,1	368,1
MCI	11	1282,8	403,0
VD+GD	12	811,5	291,7
Kontr.	21	1181,5	326,1
Gesamt	73	1030,1	384,1

Die AD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI-Gruppe und den Kontrollen signifikant. Kein Unterschied ist zur VDGD-Gruppe erkennbar, die Konzentrationen liegen etwas über denen der VD+GD-Gruppe (siehe Anhang, Beta-Amyloid, The Genetics Company, Zürich).

Die MCI-Gruppe unterscheidet sich signifikant nur von der AD- und der VDGD-Gruppe. Kein Unterschied ist zur Kontrollgruppe mit ähnlich hohen Konzentrationen erkennbar.

Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI- und der Kontrollgruppe signifikant. Kein Unterschied war zur diagnostisch ähnlichen AD-Gruppe feststellbar.

Die Werte der Depressionsgruppe konnten aufgrund mangelnden Liquorvolumens nicht bestimmt werden.

Die Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von der AD- und der VDGD-Gruppe. Kein Unterschied ist zur MCI-Gruppe feststellbar (siehe Tabelle 7.4.2).

Tabelle 34: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid-(1-42) in den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid (1-42)	R	R Square	p-Wert
AD	0,316	0,1	0,818
MCI	0,189	0,036	0,094
VD+DG	0,406	0,165	0,469
Kontrollen	0,189	0,036	0,001

Das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich), wie in Tabelle 34 zu sehen ist, korrelierte nur bei der Kontrollgruppe signifikant linear mit dem Alter mit niedrigem Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 35: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für Beta-Amyloid (1-42) in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid (1-42)	Sens. in %	Spez. in %
AD	69,0	63,6
MCI	72,7	66,1
VD+GD	58,3	60,7
Kontrollen	66,7	61,5

Tabelle 36: cut-offs der Beta-Amyloid-(1-40)-Werte in pg/ml in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	pg/ml
AD	1008,9
MCI	1127,2
VD+GD	936,0
Kontrollen	1064,6

Die Sensitivität und Spezifität, AD von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) zu unterscheiden, liegt bei 69,0% und 63,6%.

Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 1009 pg/ml zur Unterscheidung der AD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität, MCI von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) zu unterscheiden, liegt bei 72,7% und 66,1%.

Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 1127 pg/ml zur Unterscheidung der AD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität, VDGD von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) zu unterscheiden, liegt bei 58,3% und 60,7%.

Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 936 pg/ml zur Unterscheidung der VDGD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.
Die Sensitivität und Spezifität, die Kontrollen von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) zu unterscheiden, liegt bei 66,7% und 61,5%.
Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 1065 pg/ml zur Unterscheidung der Kontrollen von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet (siehe Abschnitt 7.4.4)

3.1.6 Ratio Beta-Amyloid 42/40 x10 (The Genetics Company, Zürich)

3.1.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

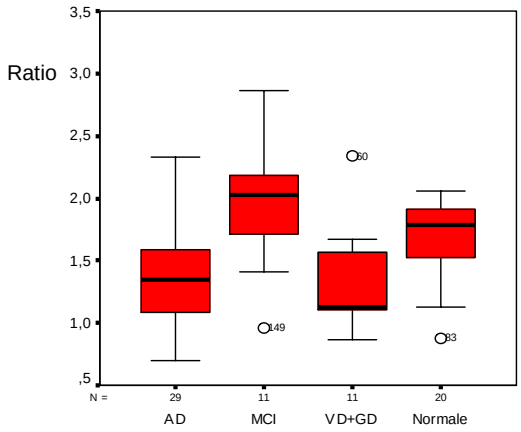

Abbildung 6: Beta-Amyloid-Ratio-(1-42/40) x 10 in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R42/40: Beta-Amyloid-Ratio-(1-42/40) x10)

Tabelle 37: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Beta-Amyloid- (1-42/40)-Ratio x 10 und Standard-abweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	29	1,4	0,4
MCI	11	1,9	0,5
VD+GD	11	1,3	0,4
Kontr.	20	1,6	0,3
Gesamt	71	1,5	0,5

Die AD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI- und der Kontrollgruppe mit einem deutlich niedrigeren Wert der Ratio. Kein Unterschied kann zur VDGD-Gruppe ausgemacht werden.

Die MCI-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der AD- und der VDGD-Gruppe. Zur Kontrollgruppe besteht kein signifikanter Unterschied.

Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der MCI- und der Kontrollgruppe, wobei kein signifikanter Unterschied zur AD-Gruppe besteht.

Die Kontrollgruppe unterscheidet sich nur signifikant von der AD- und der VDGD-Gruppe und besitzt ähnliche Werte, wie die MCI-Gruppe (siehe Tabelle 92).

Tabelle 38: Altersabhängigkeit der Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid Ratio (1-42/40) x 10	R	R Square	p-Wert
AD	0,369	0,136	0,000
MCI	0,679	0,461	0,001
VD+DG	0,467	0,218	0,432
Kontrollen	0,201	0,041	0,000

Bei der Ratio Beta-Amyloid (42/40x10), wie in Tabelle 38 zu sehen ist, konnte ein signifikanter linearer Zusammenhang bei der AD-, MCI-, und der Kontrollgruppe gefunden werden.

Tabelle 39: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für die Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R: Ratio, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

R (42/40) x 10	Sens. in %	Spez. in %
AD	69,0	66,7
MCI	72,7	68,3
VD+GD	63,6	56,7
Kontrollen	60,0	62,7

Tabelle 40: cut-offs der Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40)-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	
AD	1,53
MCI	1,70
VD+GD	1,48
Kontrollen	1,58

Die Sensitivität und Spezifität, die AD mit der Ratio Beta-Amyloid (42/40x10) zu unterscheiden, liegt bei 69% und 66,7% bei einem cut-off von 1,53 zur Unterscheidung der AD von allen anderen Gruppen. Die Werte sind somit denen der MCI-Gruppe vergleichbar bei einem höher festgelegten cut-off-Wert.

Die Sensitivität und Spezifität der VD+GD-Gruppe liegt etwas unterhalb der Werte der AD-Gruppe bei einem ähnlich niedrigen cut-off-Wert. Die Kontrollen lassen sich mit einem cut-off-Wert, der über dem der Demenzgruppen liegt, jedoch unterhalb des cut-offs der MCI-Gruppe liegt, von den anderen Gruppen unterscheiden (siehe Abschnitt 7.6.3).

3.1.7 Ratio Beta-Amyloid (1-40)/(1-42) (The Genetics Company, Zürich)

3.1.7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

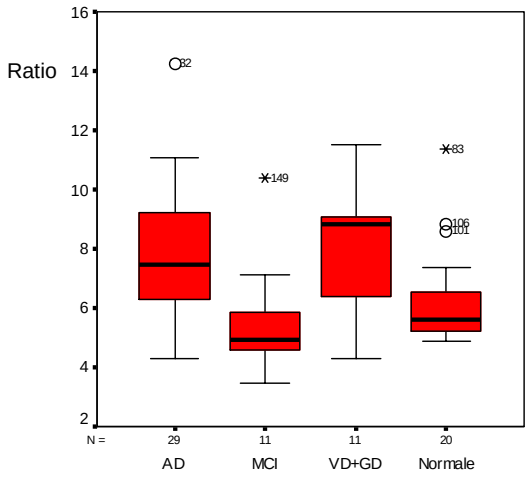

Abbildung 7: Beta-Amyloid-Ratio-(1-40/42) in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R4042: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

Tabelle 41: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der Beta-Amyloid-(1-40/42)-Ratio und Standard-abweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Kontr.: Kontrollen, n= Fallzahl)

	N	MW	SD
AD	29	7,7	2,2
MCI	11	5,5	1,8
VD+GD	11	8,0	2,1
Kontr.	20	6,2	1,6
Gesamt	71	7,0	2,1

Die AD-Gruppe unterscheidet sich von der MCI - und der Kontrollgruppe, dagegen kann kein Unterschied kann zur VDGD-Gruppe ausgemacht werden.
Die MCI-Gruppe unterscheidet sich signifikant von der AD- und der VDGD-Gruppe, wobei zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied besteht.
Die VDGD-Gruppe unterscheidet sich nur signifikant von der MCI- und der Kontrollgruppe.
Die Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von der AD- und der VDGD-Gruppe (siehe Tabelle 99).

Tabelle 42: Altersabhängigkeit der Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) in den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

R 40/42	R	R Square	p-Wert
AD	0,263	0,069	0,520
MCI	0,646	0,417	0,362
VD+DG	0,522	0,273	0,022
Kontrollen	0,215	0,046	0,001

Die Ratio (40/42) korrelierte signifikant linear mit dem Alter nur bei der VD+DG-Gruppe und den Kontrollen, wie in Tabelle 42 zu sehen ist).

Tabelle 43: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für die Beta-Amyloid (1-40/42-Ratio) in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42), Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

R40/42	Sens. in %	Spez. in %
AD	58,6	71,4
MCI	72,7	68,3
VD+GD	54,5	70,0
Kontrollen	80,0	56,9

Tabelle 44: cut-offs der Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	
AD	7,2
MCI	5,9
VD+GD	7,5
Kontrollen	6,8

Die Sensitivität der AD-Gruppe liegt bei 58,6% und ist somit dem Wert der VD+GD-Gruppe vergleichbar, wobei die Spezifität den höchsten Wert der Gruppen erreicht. Der aus der ROC-Kurve ablesbare cut-off wurde mit 7,2 zur Unterscheidung der AD von allen anderen Gruppen bei den oben erwähnten Sensitivitäten und Spezifitiäten berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität, MCI von allen anderen Gruppen mit der Ratio 40/42 zu unterscheiden, liegt bei 72,7% und 68,3%, der cut-off unterhalb des Wertes der Kontrollen. Diese zeigen die beste Sensitivität der Gruppen mit einem cut-off-Wert, der zwar unterhalb der Demenz-Gruppen, jedoch oberhalb der MCI-Gruppe liegt (siehe Abschnitt 7.7.3).

3.1.8 S100b

3.1.8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

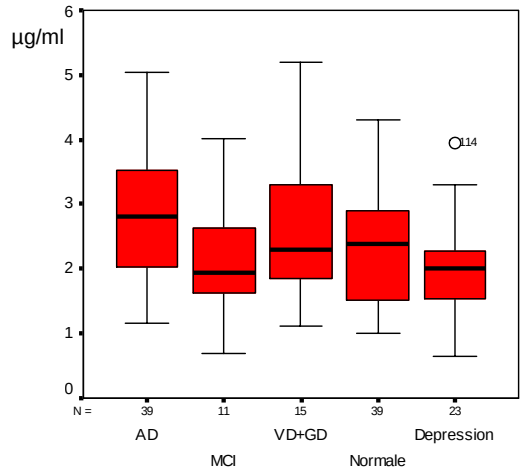

Abbildung 8: S100b-Werte in den untersuchten Gruppen in µg/l (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Tabelle 45: Anzahl der Patienten, Mittelwerte (MW) der S100b-Konzentrationen in µg/l und Standardabweichungen (SD) (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n= Fallzahl, Kontr.: Kontrollen, Depr.: Depression)

	N	MW	SD
AD	39	2,80	1,00
MCI	11	2,22	0,98
VD+GD	15	2,56	1,16
Kontr.	39	2,34	0,96
Depr.	23	1,97	0,78
Gesamt	127	2,43	1,01

Die AD-Gruppe unterscheidet sich signifikant nur von der Depressionsgruppe und den Kontrollen. Kein Unterschied kann zur MCI - und zur VDGD-Gruppe ausgemacht werden. Die MCI-, VDGD- Gruppe und die Kontrollen unterscheiden sich nicht untereinander (siehe Tabelle 106).

Tabelle 46: Altersabhängigkeit des S100bs in den einzelnen Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

S100	R	R Square	p-Wert
AD	0,317	0,1	0,909
MCI	0,6	0,36	0,303
VD+DG	0,062	0,004	0,792
Kontrollen	0,388	0,151	0,004
Depression	0,145	0,021	0,126

Es konnte, wie in Tabelle 46 zu sehen ist, nur bei der Kontrollgruppe ein signifikanter linearer Zusammenhang einer Altersabhängigkeit des S100b gefunden werden.

Tabelle 47: Zusammenfassung der Ergebnisse, Sensitivität und Spezifität für die S100b-Werte in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

S100b	Sens. in %	Spez. in %
AD	51,3	67
MCI	54,5	48,3
VD+GD	40,0	59,8
Kontrollen	53,8	44,3
Depression	73,9	54,8

Tabelle 48: cut-offs der S100b-Werte in µg/l in den untersuchten Gruppen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

cut-offs	µg/l
AD	2,53
MCI	2,33
VD+GD	2,50
Kontrollen	2,40
Depression	2,27

Die Sensitivitäten und Spezifitäten fallen schlechter als bei den anderen Parametern aus, die cut-off-Werte (2,27-2,53 µ/l) liegen sehr nahe beieinander, so dass eine genaue Differenzierung der Erkrankungen, wie sich auch in den niedrigen Sensitivitäten und Spezifitäten bemerkbar macht, schwierig wird (siehe Abschnitt 7.8.3).

3.1.9 Sensitivitäten und Spezifitäten der Einzelparameter als Säulendiagramme

Es folgt die zusammenfassende Darstellung der Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter für die jeweilige Erkrankung

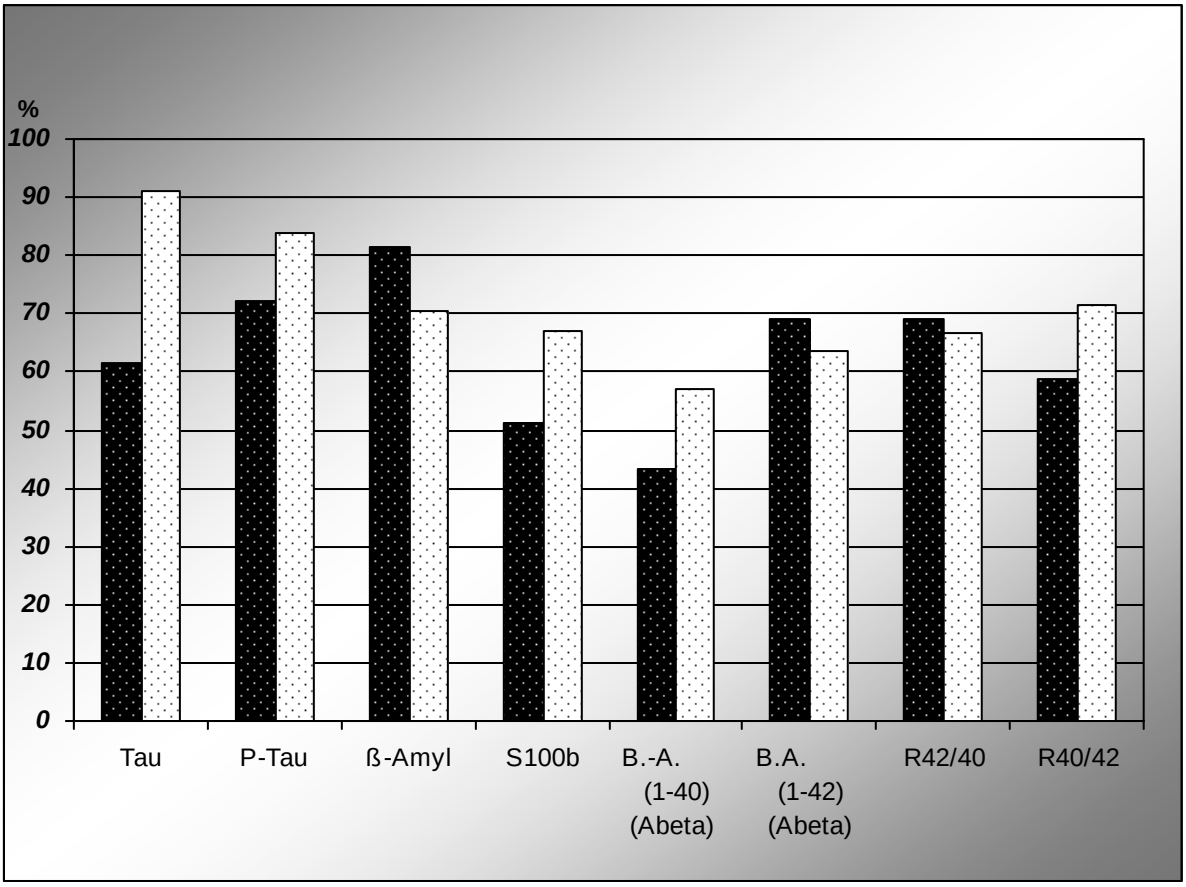

Abbildung 9: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter der Alzheimer-Gruppe verglichen mit allen anderen untersuchten Gruppen, schwarze Balken: Sensitivität, weisse Balken: Spezifität (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, ß-Amyl: Beta-Amyloid (1-42) (Innogenetics), B.-A. (1-40): Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company), B.-A. (1-42): Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company), R 42/40: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (The Genetics Company), R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) (The Genetics Company)

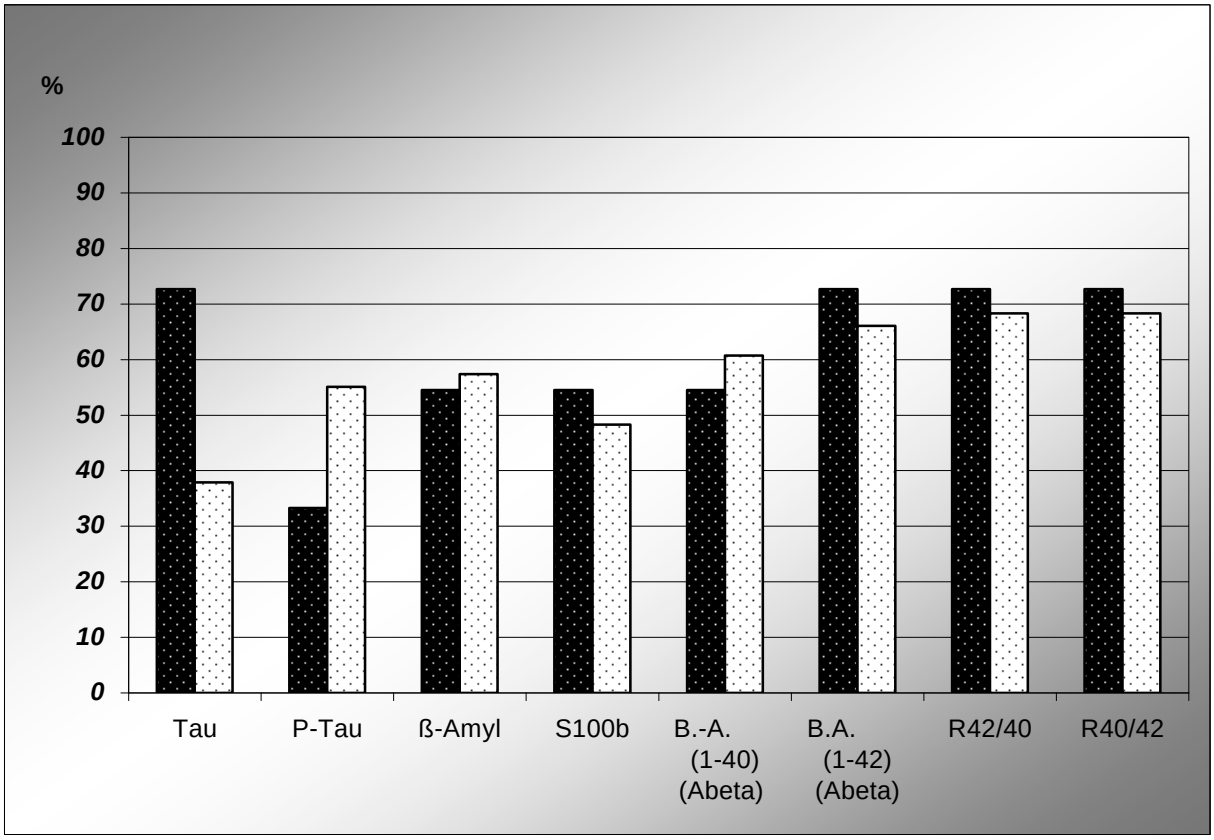

Abbildung 10: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter der MCI-Gruppe verglichen mit allen anderen untersuchten Gruppen, schwarze Balken: Sensitivität, weisse Balken: Spezifität (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, ß-Amyl: Beta-Amyloid (1-42) (Innogenetics), B.-A. (1-40): Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company), B.-A. (1-42): Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company), R 42/40: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (The Genetics Company), R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) (The Genetics Company)

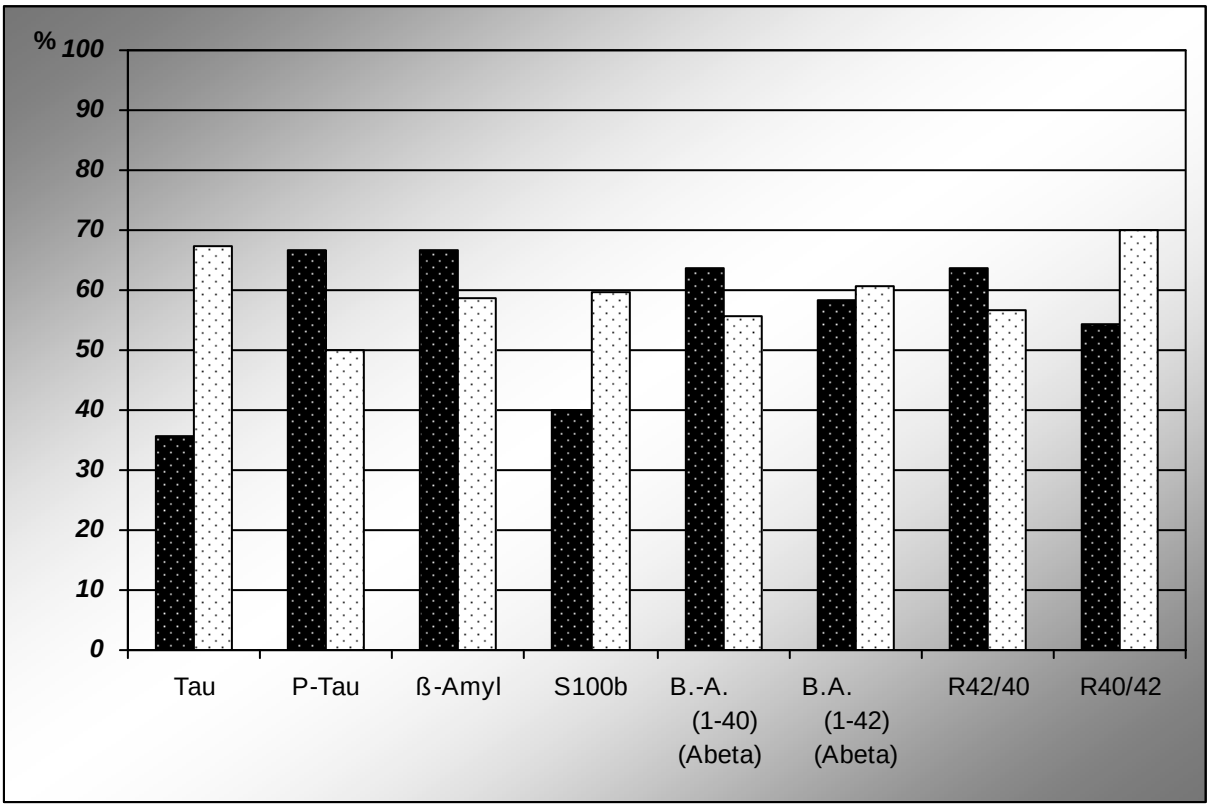

Abbildung 11: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe verglichen mit allen anderen untersuchten Gruppen, schwarze Balken: Sensitivität, weisse Balken: Spezifität (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, ß-Amyl: Beta-Amyloid (1-42) (Innogenetics), B.-A. (1-40): Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company), B.-A. (1-42): Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company), R 42/40: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (The Genetics Company), R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) (The Genetics Company)

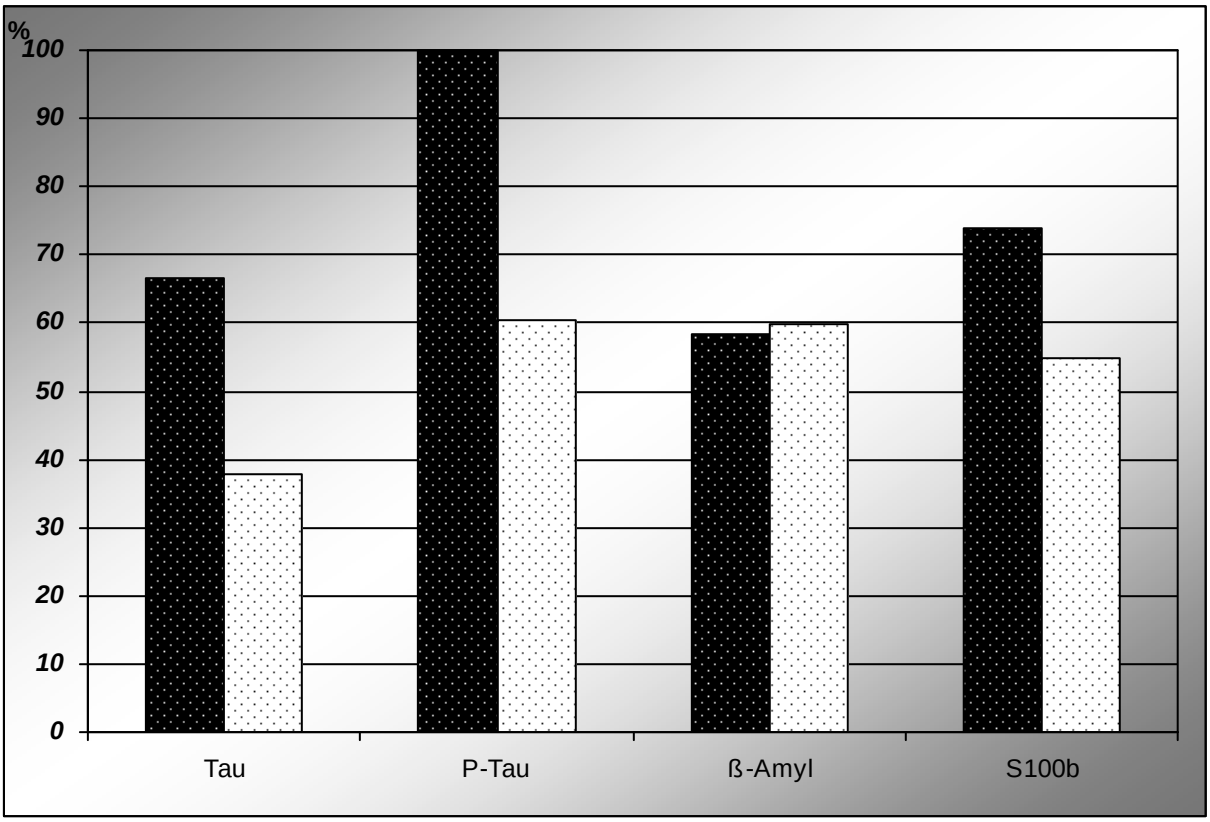

Abbildung 12: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter der Depressions-Gruppe verglichen mit allen anderen untersuchten Gruppen, schwarze Balken: Sensitivität, weisse Balken: Spezifität (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, ß-Amyl: Beta-Amyloid (1-42) (Innogenetics)

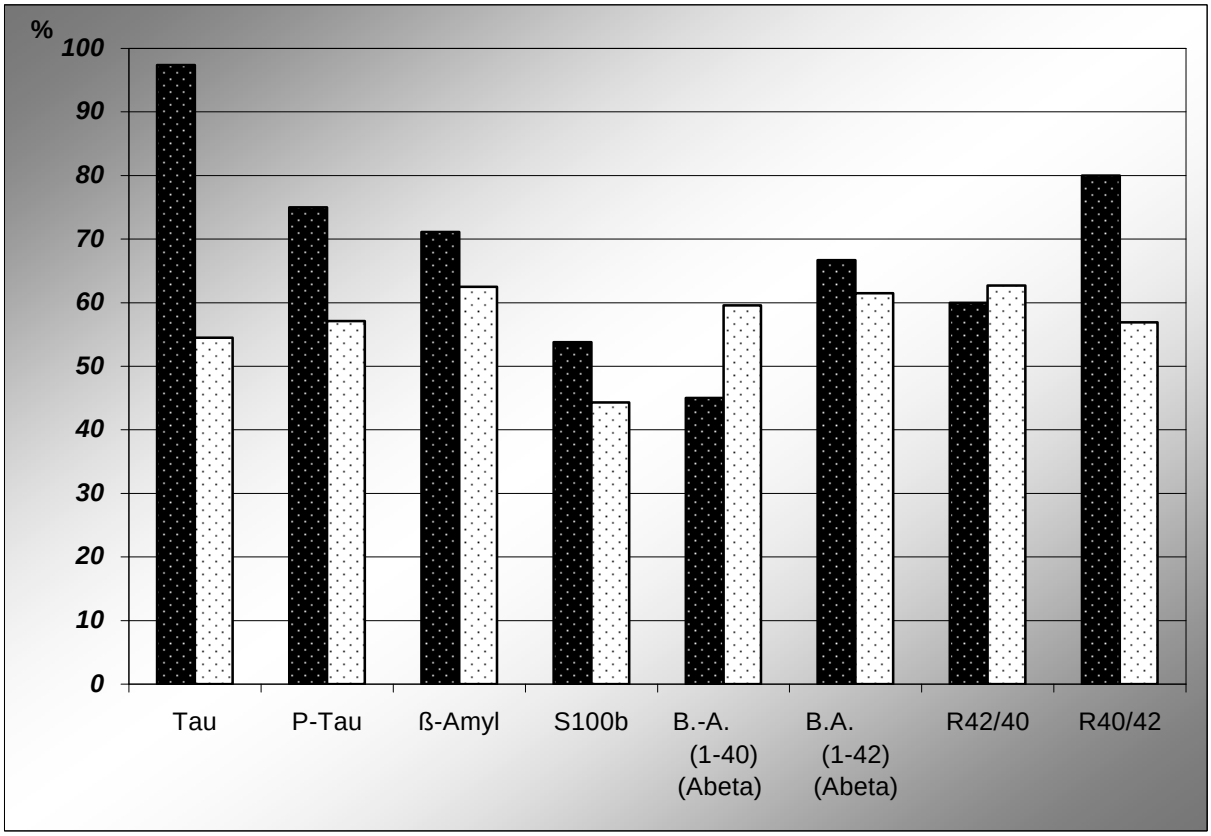

Abbildung 13: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter der Kontroll-Gruppe verglichen mit allen anderen untersuchten Gruppen, schwarze Balken: Sensitivität, weisse Balken: Spezifität (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, P-Tau: Phospho-Tau, ß-Amyl: Beta-Amyloid (1-42) (Innogenetics), B.-A. (1-40): Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company), B.-A. (1-42): Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company), R 42/40: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (The Genetics Company), R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42) (The Genetics Company)

Tabelle 49: Zusammenfasssung der Parameter mit den besten Sensitivitäten und Spezifitäten in den einzelnen Gruppen in der Einzelparameteranalyse (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität)

in %	bester Parameter	Sens. in %	Spez. in %
AD	Tau	61,5	90,9
MCI	Ratio Beta-Amyloid 42/40 x 10	72,7	68,3
VD+GD	Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS)	66,7	58,6
Depression	P-Tau	100	60,4
Kontrollen	Tau	97,4	54,5

3.2 Diskriminanzanalyse

3.2.1 Patientenzahlen

Die Patientenzahlen verringerten sich von 136 auf 65 Patienten, da nur Patienten mit vollständig erhobenen Parametern aufgenommen wurden. Das MMSE-Ergebnis fehlt bei den Kontrollen, da bei diesen der Test nicht durchgeführt worden war.

Tabelle 50: Fallzahlen der Diskriminanzanalyse mit Alter, Altersspannweite, Geschlechtsverteilung und Minimentalstateexamination-Ergebnis mit Standardabweichung (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, m: männlich, w: weiblich, MMSE: Mini Mental State Examination mit Standardabweichungen)

Diagnose	n	Alter (range) in Jahren	Geschlecht	MMSE
AD	n=27	71,2 (57 – 85)	m=12 w=15	21±4,3
MCI	n=10	62,5 (51 – 74)	m=7 w=3	28±1,7
GD+VD	n=10	74,8 (64 – 81)	m=5 w=5	20±5,4
Kontrollen	n=18	53,9 (22 – 71)	m=10 w=8	-
gesamt	n=65	65,6 (22 – 85)	m=34 w=31	

Die statistische Auswertung mit der Diskriminanzanalyse ergab für folgende Parameter in Kombination die höchste Signifikanz für eine korrekte Klassifizierung.

Ausgewählte Parameter:

Tau-Protein
Alter
Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company)
Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 (The Genetics Company)

3.2.2 Ergebnisse der Klassifizierung

Tabelle 51: Ergebnisse der Klassifizierung der Diskriminanzanalyse: Die korrekte Klassifizierung entspricht der Sensitivität. (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

%	AD	MCI	VD+GD	Kontrollen
AD	60,7	14,3	25	0
MCI	10,0	70,0	10,0	10,0
VD+GD	0	10,0	80,0	10,0
Kontrollen	0	26,3	5,3	68,4

Somit wurden:

60,7% der als zur AD-Gruppe,

70,0% der als zur MCI-Gruppe,

80,0% der als zur VD+GD-Gruppe,

68,4% der als zur Kontrollgruppe

zugehörig diagnostizierten Patienten dieser Gruppe korrekt zugeordnet. Die korrekte Zuordnung entspricht der Sensitivität.

Ergebnisse der Klassifizierung durch Diskriminanzanalyse

Tabelle 52: Die Ergebnisse der Klassifizierung durch die Diskriminanzanalyse und die hieraus sich ergebenden Sensitivitäten und Spezifitäten wurden aus dem Vergleich einer Patientengruppe mit allen anderen untersuchten Gruppen (Patientengruppen + Kontrollen) berechnet. Diese werden zum direkten Vergleich mit der Einzelparameteranalyse den Ergebnissen dieser gegenübergestellt (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R42/40: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10, P-Tau: Phospho-Tau, Sens.: Sensitivität, Spez.: Spezifität, aufgen.: aufgenommene)

	Einzelmarkeranalyse			Diskriminanzanalyse		
Gruppe	bester Parameter	Sens. in %	Spez. in %	Sens. in %	Spez. in %	aufgen. Parameter:
AD	Tau	**61,5**	**90,9**	**60,7**	**97,4**	Tau
MCI	R42/40	**72,7**	**68,3**	**70,0**	**82,5**	Alter
VD+GD	Beta-Amyloid (INNOGE-NETICS)	**66,7**	**58,6**	**80**	**84,2**	Beta-Amyloid (1-40) R(42/40)x10
Kontrollen	Tau	**97,4**	**54,5**	**68,4**	**95,8**	
Depression	P-Tau	**100**	**60,4**			

Die Parameter mit der besten Sensitivität und Spezifität in der Einzelparameteranalyse werden in der zweiten Spalte der Tabelle 52 aufgeführt. Anschließend an diese die damit erreichten besten Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Depressionsgruppe wird in der Diskriminanzanalyse nicht mehr mit einbezogen, da zu viele Parameter unvollständig erfasst wurden und sich die Gruppengröße auf eine statistisch nicht aussagekräftige Gruppengröße reduzierte.

Es zeigt sich, dass die Kombination der Parameter mit einer Diskriminanzanalyse zu einer deutlichen Verbesserung der Spezifitäten führt. Die Sensitivität verbessert sich bei der VD+GD-Gruppe. Sie verschlechtert sich lediglich bei der

Erfassung der Kontrollen versus alle anderen Patientengruppen, bleibt jedoch sonst vergleichbar bzw. verbessert.

4 Diskussion

4.1 Einzelparameteranalyse

4.1.1 Tau

4.1.1.1 Allgemeine Betrachtungen

Die gemessenen Gruppen in dieser Analyse sind nicht normalverteilt, beim folgenden nichtparametrischem Kruskal-Wallis Test liegt eine Signifikanz auf 0,1%-Niveau zwischen den Gruppen vor.

Gemessen wurde das Gesamt-Tau unabhängig vom Phosphorylierungsstatus.

Es sollten Kontrollpersonen ähnlichen Alters vorgezogen werden, um etwaige Effekte auf die Proteinkonzentrationen ausschliessen zu können, die durch altersbedingte neuronale Veränderungen hervorgerufen werden. Da im kinischen Alltag Patienten unterschiedlichen Alters sich in der Gedächtnissprechstunde vorstellen und da die MCI-Gruppe als mögliche Frühform der AD in der Regel jünger ist als die AD-Gruppe, haben wir bewusst ein größeres Altersspektrum ausgewählt, um der klinischen Realität gerecht zu werden. Folglich unterscheiden sich die Gruppen sowohl in ihrem Alter als auch in ihrer teils sehr grossen Altersspannweite.Dies ist deutlich erkennbar bei der Depressionsgruppe und den Kontrollen.

Die wichtigen Differentialdiagnosen wie normale altersbedingte kognitive Veränderungen, VDGD, MCI und Depressionen sind eher in höherem Alter zu finden und weniger bei jüngeren Patienten. Alle Gruppen sind höheren Alters. Nur die Kontrollpersonen waren im Durchschnitt zu jung, um einen altersvergleichbaren „gesunden“ Vergleich zu liefern.

Das große Altersspektrum in dieser Gruppe erlaubt jedoch einen Vergleich mit der jüngeren MCI- und Depressionsgruppe als auch mit den älteren AD-Patienten.

4.1.1.2 Altersabhängigkeit des Tau-Proteins

Es ist zu berücksichtigen, dass die Gruppengrößen jeweils relativ gering waren und eine Interpretation der Ergebnisse deshalb nur vorsichtig und im Sinne von entstehenden Tendenzen gewertet werden sollte. Die Kontrollgruppe war die

Gruppe mit der größten Altersspannweite. Dies hat sicherlich einen Einfluss auf das Auffinden eines signifikanten Zusammenhanges mit den einzelnen Parametern.

Die Angaben zur Altersabhängigkeit des Tau-Proteins sind nicht homogen. Eine Altersabhängigkeit bei der Kontrollgruppe, im Sinne einer zunehmenden Konzentration des Tau-Proteins, jedoch nicht bei der AD-Gruppe, konnte in anderen Studien gezeigt werden, welche in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit sind [21; 41; 57; 158; 177; 280; 287]. Eine Altersabhängigkeit der Depressionsgruppe wurde ebenfalls festgestellt, [57] in zwei anderen Studien wurde diese nur bei der Depressionsgruppe aufgezeigt [90; 259]. Eine Zunahme des Tau-Proteins bei der Kontrollgruppe, AD- und MCI-Gruppe im zeitlichen Verlauf konnte ebenso gezeigt werden, wenngleich die Zunahme sehr gering ausgeprägt war [47].

Eine weitere Untersuchung [49] zeigte - in Übereinstimmung mit den oben erwähnten Studien - keine Abhängigkeit der Tau-Konzentrationen vom Alter bei den AD-Patienten, aber bei den Kontrollpersonen. Jedoch waren die Unterschiede nach Ausschluss der unter 40-jährigen und über 80-jährigen nicht erkennbar, so dass mit nicht altersvergleichbaren Gruppen weitergerechnet werden konnte. Die schwache Korrelation in der Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit dürfte keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Untersuchungen gehabt haben.

Eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität ergab sich in einer anderen Studie [57] durch einen Vergleich zweier Altersgruppen, der Gruppe der unter 70-jährigen und der über 70-jährigen. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten beim Vergleich der jüngeren Gruppen, als beim Vergleich der älteren untereinander. Dies könnte auf die erhöhten Tau-Werte der älteren Kontrollpersonen zurückzuführen sein. Diese beinhalteten eventuell auch Patienten mit einer subklinischen AD.

Es wurde daraus geschlossen, dass der neurodegenerative Prozess, bedingt durch die Alzheimerkrankheit, den altersabhängigen übersteigt und folglich nur altersabhängige Tau-Werte bei den Kontrollen gefunden werden konnten.

Trotz der oft beschriebenen Altersabhängigkeit des Taus-Proteins wird in den weitaus meisten Studien nur ein cut-off-Wert definiert.

Referenzwerte für die jeweiligen Altersgruppen wurden allerdings in einer grossangelegten Studie vorgeschlagen, mit <300 pg/ml für die 21-50-jährigen, <450 pg/ml für die 51-70-jährigen und <500 pg/ml für die 71-93-jährigen [292]. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Referenzwerte für die ganz junge und die ganz alte Gruppe. Inwiefern allerdings ein Unterschied der Referenzwerte von 50 pg/ml bei den letzten beiden Gruppen, bei einem Test, der eine Testungenauigkeit von 10% besitzt, als sinnvoll zu bewerten ist, wäre zu diskutieren.

Zur Unterscheidung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kontrollgruppe von allen anderen Gruppen wurde ein cut-off von 317 pg/ml errechnet, das Durchschnittsalter lag bei 48 Jahren und würde, wenn auch die Spannbreite von 19-80 Jahren reicht, mit dem in der oben erwähnten Studie als Gruppe der 21-50-jährigen übereinstimmen.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zu Alzheimerdemenz ist die Diagnose einer Depression. Die Ergebnisse der oben erwähnten Arbeit [57] legen nahe, dass erhöhte Tau-Werte bei Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, dringender Hinweis auf einen neurodegenerativen Prozess sind.

Weshalb ein Anstieg des Taus mit dem Alter beobachtet werden konnte, ist trotzdem nicht ganz klar. Oft subklinisch vorhandene neurodegenerative Veränderungen könnten eine Rolle spielen, da, wie in der Einleitung erwähnt, die Prävalenz der Demenzen sich ab dem 65. Lebensjahr etwa alle fünf Jahre verdoppelt und von 1,4% auf etwa 30% bei den über 90-jährigen ansteigt [132]. Ein verlangsamter, jedoch physiologischer Liquor-turn-over könnte ebenso dafür verantwortlich sein [198].

Je älter die Kontrollgruppe, desto höher auch die Chance, klinisch noch nicht auffallende AD-Patienten in diese mitaufzunehmen, selbst wenn sie sorgfältig selektiert worden sind.

Insofern kann davon ausgegangen werden, dass trotz des fehlenden Vorliegens eines Minimentaltestergebnisses bei den Kontrollen in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit als sehr gering einzustufen ist, dass ein bedeutender Prozentsatz an unentdeckten Demenzen unter diesen zu finden ist.

Die grosse Streubreite der Tau-Werte der hier untersuchten AD-Patienten könnte ein Hinweis sein, dass manche der leicht dementen Patienten falsch-positiv diagnostiziert worden sein könnten.

In Anbetracht der Selektion der Patienten durch erfahrene Experten in der Demenzambulanz der Universität Ulm und den validen klinischen Diagnosekriterien der verwendeten Klassifizierungen, ist dieses Risiko eher als gering einzustufen.
In spezialisierten Zentren wird eine Alzheimerdiagnose mit 80-90% diagnostischer Trefferquote erfasst [144; 198; 199; 321]. Weitere Studien geben ebenfalls Fehldiagnosen von bis zu 20% an [32; 166; 181]. Bei den Liquorbiomarkermessungen sollte diese Vorklassifikation nicht vergessen werden, denn diese beeinflusst wiederum die errechneten Sensitivitäten und Spezifitäten. Die wenigsten dieser Studien verifizierten diese Ergebnisse mit autopsiebestätigten AD-Patienten und Kontrollen. Jedoch ergab sich bei Sunderland et al. [308] im Vergleich der beiden Gruppen - nichtautopsie (n= 31) und autopsiebestätigte (n= 100)- kein Unterschied in den gemessenen Sensitivitäten und Spezifitäten.
Die Diagnose nach klinischer Untersuchung stimmte in 90% mit der durch Autopsie bestätigten überein [181; 308], wobei die Ungenauigkeiten durch Mischformen oder Demenz vom Lewy-Body-Typ enstanden waren.

Es zeigt sich, das die Angaben zur Altersabhängigkeit nicht homogen sind, einige Studien wiederum konnten keine Altersabhängigkeit des Tau-Proteins bei den Kontrollgruppen nachweisen [15; 90; 127; 218; 337]. Dies könnte auch an den meist gleichaltrigen Kontrollpersonen mit einem enger gefassen Altersspektrum liegen.

4.1.1.3 Tau-Werte bei anderen Erkrankungen

Es wurden veränderte Tau-Werte nicht nur bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz gefunden. Folglich kann das Tau-Protein nicht als spezifischer Marker für die Alzheimerdemenz angesehen werden.

Auch bei anderen dementiellen Erkrankungen, wie z.B. bei der frontotemporalen Demenz (FTD) wurden hohe [100; 109; 206], als auch normale Werte [127; 215; 290; 337] gemessen, bei der Lewy-Body-Demenz [12; 94; 139; 157; 160; 206] normal bis erhöhte und der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung [161; 231; 233; 235; 254] drastisch erhöhte Werte gefunden.

Bei anderen Erkrankungen aus dem dementiellen Formenkreis wiederum blieben die Tau-Werte erniedrigt, normal oder nur sporadisch erhöht, wie z.B. bei der Parkinson-Krankheit, der durch Alkohol verursachten Demenz, dem Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom (progressive supranuclear palsy, PSP) und bei Depressionen [40; 40; 57; 157; 206; 211; 270; 280; 326].

Es wird vermutet, dass erhöhte Tau-Werte die Intensität des neuronalen Schadens und Untergangs reflektieren [37; 38; 40].

Diese Vermutung stützte sich auf die Beobachtung, dass nach einem Schlaganfall das durch Computertomographie gemessene Ausmass des Infarktes mit den erhöhten Tauwerten korrelierte [119].

Patienten mit einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, die bekanntlich mit drastischem neuronalem Verfall einhergeht, haben extrem hohe Tau-Werte [161; 231; 235; 254], eine Korrelation zwischen den neurofibrillären Bündeln (postmortem gemessen) und den Tau-Werten im Liquor (prämortem gemessen) wurde ebenso gefunden [317].

Erhöhte Werte wurden auch bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus gefunden, die Tau-Werte korrelierten hier mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung, wobei hieraus eine positive Beziehung aus neuronalem Untergang und Tau-Werten im Liquor vermutet wurde [175]. Die mit der Verbesserung klinischer Symptome einhergende Erniedrigung der Werte für das Tau-Protein konnte bei Patienten mit traumatischem Hirnschaden gezeigt werden [354].

Es liegt also nahe, Tau mit anderen Parametern zur Unterscheidung von differential-diagnostisch in Betracht kommenden Krankheiten zu kombinieren.

4.1.1.4 AD

Die Werte für das Tau-Protein waren in den meisten Veröffentlichungen bei den AD-Gruppen um ca. 300% erhöht [37; 39; 42; 285] im Vergleich zu den Kontrollgruppen [39; 42].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liegen somit in Übereinstimmung mit den bisher publizierten Daten [11; 12; 14; 20; 21; 30; 40; 55; 57; 90; 91; 100; 111; 126; 157; 158; 160-162; 177; 196; 211; 215; 217; 218; 223; 250; 253; 260; 261; 271; 280; 281; 286-288; 290; 291; 316; 336; 337].

Es muss hierbei erwähnt werden, dass bei den hier durchgeführten Gruppenvergleichen, nicht wie in den meisten Studien, eine Gruppe, wie die AD, mit einer anderen - dies waren in den meisten Studien gesunde/nicht-demente Vergleichspersonen - miteinander verglichen wurde. Es wurde jeweils eine Gruppe mit den zu einer gemischten Vergleichsgruppe zusammengefassten anderen Gruppen verglichen. Die Ergebnisse der Sensitivitäten und Spezifitäten fallen dementsprechend schlechter aus, da wie oben erwähnt, in Bezug auf Biomarker, ähnliche Gruppen einander gegenübergestellt wurden.

Dies entspricht eher der klinischen Realität und erlaubt zudem eine Aussage über mögliche Unterschiede, sichtbar am unterschiedlichen Biomarkerprofil, zwischen den Krankheiten, was eine Sicherung der klinisch gestellten Diagnose ermöglichen würde.

Die in den vorliegenden Veröffentlichungen gefundene durchschnittliche Sensitivität und Spezifität die AD von nichtdementen älteren Kontrollpersonen zu unterscheiden, liegt bei 81% bzw. 91% [37; 42].

Die Spezifitätswerte in dieser Arbeit sind ähnlich den in der Literatur beschriebenen Werten. Allerdings überrascht die hohe Spezifität, da sich in der Vergleichsgruppe Erkrankungen mit einem ähnlichen Biomarkerprofil befinden und nicht nur gesunde Vergleichspersonen.

Die grosse Streubreite der AD-Gruppe zeigt, dass einige der AD-Patienten unter dem berechneten cut-off von 465 pg/ml liegen. Annähernd normale Werte für das Tau schliessen also eine Demenz nicht mit Sicherheit aus. Der cut-off-Wert wurde so hoch errechnet, um die Spezifität zu erhöhen, was, bedingt durch die grosse Streubreite der Werte bei den AD-Patienten, auf Kosten der hierfür niedrigeren Sensitivität ging. Bei dieser hohen Spezifität liegt es somit nahe, an einen neurodegenerativen Prozess bei erhöhten Tau-Werten zu denken. In Kombination

mit der klinischen Einschätzung kann also eine Demenz mit grosser Wahrscheinlichkeit in Betracht gezogen werden.

Die AD-Gruppe unterscheidet sich zwar deutlich von der VDGD-Gruppe, doch überlappen sich beide Gruppen stark was den höheren cut-off-Wert zusätzlich erklären könnte.

Die Werte der publizierten Daten sind sehr unterschiedlich. Ein Vergleich oder die Festlegung eines gemeinsam gefundenen cut-offs für eine Sicherung der AD ist schwer möglich.

Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Kontrollgruppen und Gruppengrößen, an unterschiedlich verwendeten Assays - zumeist wurden die von INNOGENETICS [40] und Athena [337] verwendet - und zum anderen an unterschiedlichen Methoden (Mittelwert ±Standardabweichung, ROC-Kurven) zur Berechnung eines cut-off-Wertes .[281]

Die Sensitivität, Patienten mit kognitiven Auffälligkeiten zu erkennen, dürfte aufgrund des klinischen Bildes recht hoch sein. Schwierigkeiten macht die genaue Zuordnung zu den einzelnen dementiellen Erkrankungen, was eine hohe Spezifität in einem Test wünschen lässt.

Die Untersuchung auf veränderte Tau-Werte sollte nicht als Screening eingesetzt werden, um die Prävalenz von dementiellen Erkrankungen festzustellen, sondern sollte die Diagnosefindung erleichtern.

Eine Spezifität von 91% in der vorliegenden Arbeit entspricht diesem Wunsch, wenn auch - wie oben erwähnt - die Sensitivität darunter leidet.

Die hier berechneten Werte können nicht direkt mit der überwiegenden Anzahl der bisher publizierten Daten verglichen werden aufgrund der unterschiedlichen Vergleichsgruppen.

In einer Studie mit ebenfalls gemischter, also dementer und nichtdementer Vergleichsgruppe, wurden ähnliche Werte wie die hier berechneten gefunden .[281]

Die MMSE-Testergebnisse ähneln den Werten, die in dieser Arbeit festgestellt wurden.

In vielen Studien konnte keine Korrelation zwischen der Schwere der Krankheit, erhoben mit dem MMSE und den Tau-Werten, aufgezeigt werden [127; 157; 218; 224; 309; 319; 337].

Nur in einer Studie korrelierten die MMSE-Werte mit den Tau-Konzentrationen [158].

4.1.1.5 MCI

Die degenerativen Veränderungen der AD beginnen wahrscheinlich zwanzig bis dreißig Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome [64]. Es gibt mehrere Studien, die auf ein erhöhtes Tau-Protein (und erniedrigtes Beta-Amyloid(1-42), s.u.) bei Patienten mit MCI hinweisen, die später eine AD entwickeln, bzw. ein progressives MCI aufwiesen [12; 13; 15; 18; 95; 112; 112; 117; 177; 182; 186; 196; 251; 270].

Die Veränderungen in autopsierten Hirnen von MCI-Patienten sind vielfältig und weisen AD-typische Charakteristika auf [239]. Auf einen langen Zeitraum (10 Jahre) betrachtet kann bei MCI von einer beginnenden AD ausgegangen werden [214]. Die in dieser Arbeit sehr niedrige Spezifität könnte aufgrund der gleichen neuropathologischen Veränderungen, die sowohl die AD und das MCI charakterisieren, zustande gekommen sein. Sollte MCI eine Vorstufe der AD sein, wird klar, dass die Spezifität gering sein wird.

Betrachtet man Studien mit Patienten, bei denen eine beginnende AD oder eine leichte AD festgestellt wurde (MMSE-Werte über 23-25 Punkte), dann sind die Sensitivitäten und Spezifitäten in dieser Gruppe ähnlich denen mit schwerer AD [10; 11; 90; 91; 127; 177; 250].

In einer Studie, die Phospho-Tau-231 und das Tau-Protein bei MCI-Patienten untersuchte, wurde nur das Phospho-Tau-231 als wertvoll für die Vorhersage eines Überganges zu einer AD befunden [53].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde jedoch gezeigt, dass hohe Tau-Konzentrationen im Liquor mit vermehrten Ablagerungen der neurofibrillären Tangles einhergehen [317]. Die meisten Studien zeigen somit, dass die Tau-Werte sich über den Beobachtungszeitraum auch nach Entwicklung einer klinisch diagnostizierbaren AD nicht änderten und schon zu Beginn der Erkrankung bzw. im MCI-Stadium hoch waren Die Tau-Werte wurden trotz Fortschreitens der Krankheit als unverändert gemessen [8; 11; 309; 319]. Andere Studien wiederum konnten eine Änderung der Tau-Werte mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen[43; 158; 159].

Erhöhte Tau-Werte könnten somit wegweisend sein für die Unterscheidung eines benignen MCI und einem sich zu einer AD entwickelnden MCI.
Sollten sich die Tau-Konzentrationen nicht ändern, dann würden die biochemischen Veränderungen schon Jahre vor Auftreten der Krankheit beginnen und folglich die Möglichkeit zu einer früheren Diagnose und frühzeitigem Therapiebeginn bieten. Ferner könnte der Erfolg einer medikamentösen Therapie in Bezug auf Neuroprotektion und Krankheitsveränderung an sinkenden Tau-Konzentrationen gemessen werden [89].
Erhöhte Tau-Werte (und erniedrigte Beta-Amyloid-Werte) konnten signifikant die MCI-Patienten unterscheiden, die eine AD entwickelten [12; 13; 16; 355].
Da in unserer Studie keine longitudinalen klinischen Untersuchungsergebnisse vorlagen, konnten wir zu diesem Punkt keine Aussage machen. Es ist bekannt, daß die Konversionsrate von einer MCI zu AD bei ca. 12-15% pro Jahr liegt [242; 322].
Um eine signifikante Aussage treffen zu können, sind jedoch lange Beobachtungszeiträume von mehr als fünf Jahren nötig. Folglich kann noch keine exakte Aussage gemacht werden, wieviele Personen der MCI-Gruppe eine AD entwickelten oder entwickeln werden und welche eine stabile MCI ohne Progredienz beibehalten. Dies ist Gegenstand einer weiteren Studie. Die MCI-Patienten in der vorliegenden Arbeit könnten somit Patienten sein, die noch eine AD entwickeln werden oder bei denen keine Progredienz zu einer AD stattfinden wird.
Eine leichte kognitive Einschränkung ist auch bei depressiven Patienten ein oft zu beobachtendes Symptom. Dies liesse sich auch umkehren, indem bei den Patienten mit einer MCI eine depressive Stimmungslage als vorherrschend diagnostiziert wird. Dass bei den Patienten eine kognitive Einschränkung, vielleicht auch bei manchen eine beginnende AD vorliegen könnte, wird an den erhöhten Werten im Vergleich mit der Kontroll-Gruppe deutlich.
Da kein Unterschied zur VDGD-Gruppe gefunden werden konnte, könnte dies bedeuten, dass sich zu einem gewissen Anteil Patienten mit einer vaskulären Demenz und einer multifokalen progressiven Leukenzephalopathie befanden. Bei diesen Patienten wurden normale Tau-Werte gefunden [14].

4.1.1.6 VDGD

Erhöhte Werte wurden bei vaskulären Demenzen [11; 14; 40; 127; 220; 296] gefunden, wie auch in dieser Arbeit, in anderen Studien waren diese gelegentlich oder nicht erhöht [20; 202; 210; 280; 287; 290; 303; 329; 337].

Da gezeigt wurde, dass Tau im Liquor nach einer Ischämie reversibel ansteigt und dann wieder abfällt, ist der Zeitpunkt der Liquorentnahme ein wichtiger Einflussfaktor auf die Höhe der Werte [118].

In die vorliegende Arbeit wurden in die Kontrollgruppe keine Patienten mit einem akuten ischämischen Ereignis aufgenommen. Allerdings sollte überlegt werden, dass kleinere Infarkte, die die diskontinuierliche kognitive Verschlechterung ausmachen, erhöhte Tau-Werte mit sich bringen und folglich für die grosse Streubreite und die hohen Tau-Werte in der VDGD-Gruppe mitverantwortlich sein könnten.

Zudem deuten die hohen Werte darauf hin, dass ein nicht zu unterschätzender Anteil der Patienten mit einer vaskulären Demenz eine begleitende AD-Pathologie besitzen, was auch in Autopsien bestätigt wird [144; 170].

Die normalen Tau-Werte bei VD-Patienten mit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie [14] und bei Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung ohne begleitende Demenz [19; 312] könnten so gedeutet werden, dass Patienten mit hohen Tau-Werten, die klinisch als VD-Patienten zu diagnostizieren wären, eine begleitende AD aufweisen und somit als gemischte Demenzen [37], andere mit normalen Werten als vaskuläre Demenzen mit progressiver Leukenzephalopathie bzw. ohne begleitende AD-Pathologie einzuordnen sind.

Die VDGD-Gruppe, also die Gruppe der gemischten (AD+VD) und vaskulären Demenzen, wurde in der vorliegenden Arbeit als eine der zu vergleichenden und abzugrenzenden Differentialdiagnosen der AD dieser gegenübergestellt.

Wie oben erwähnt wurden in vielen Studien erhöhte Werte für die VDGD-Gruppen gefunden im Vergleich mit Kontrollpersonen [11; 14; 40; 127].

Die hier untersuchte Gruppe bestätigt die Untersuchungen, indem sie als gemischte Gruppe die vaskuläre und die Demenz vom Alzheimer-Typ umfasst und folglich mit ihren Werten zwischen der AD- und der Kontrollgruppe liegt und sich signifikant von beiden unterscheidet. Die fehlende Signifikanz zu den Gruppen mit MCI und Depression könnte durch den hier ebenfalls geringeren

neuronalen Zerfall und die beschriebenen AD-freien Formen zustande kommen. Es sind grössere Gruppen nötig, um eine mögliche Abgrenzung dieser untereinander zu erreichen.

4.1.1.7 Depressionen

Die Unterscheidung von Depressionen bzw. Depressionen bei älteren Menschen und der AD ist von hoher differentialdiagnostischer Bedeutung.

Depressive haben im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten schlechtere Werte bei kognitiven Tests [59]. Die Prävalenz von Depressionen bei dementen Patienten ist hoch [115], dies vor allem im Anfangsstadium einer Demenz [83; 293].

In einer anderen Studie wurde bei Patienten mit einer vaskulären Demenz eine höhere Prävalenz für Depressionen als bei AD-Patienten gefunden [222].

Da kein signifikanter Unterschied zwischen der Depressions- und der VDGD-Gruppe ausgemacht werden konnte, könnte dies auch ein Hinweis sein auf das nicht entdeckte Vorhandensein einer VDGD bei einer diagnostizierten Depression. Die bei VDGD gemachten Ausführungen einer deutlichen Assoziation der beiden Erkrankungen könnten zur Erklärung des fehlenden Unterschieds beitragen. In Anbetracht der neuropsychologischen Testung, die bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten vorgenommen worden war, ist das Vorhandensein einer unentdeckten Depression bei den VDGD-Patienten unwahrscheinlich. Mit größerer Wahrscheinlichkeit könnten sich in der Gruppe der Depression Patienten mit einer subklinisch vorliegenden VDGD befinden. Eine Unterscheidung dieser beiden Krankheiten wäre bedeutend, ist aber in dieser Arbeit mit dem Tau-Protein nicht möglich. Eine grössere Patientenzahl wäre nötig, um etwaige Unterschiede aufzudecken.

Bei älteren depressiven Menschen, selbst mit geringer kognitiver Einschränkung, können Depressionen die Vorläufer einer Demenz sein [248].

Patienten mit schwerer Depression haben vermehrt white matter hyperintensities [298], die wiederum mit zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert sind [103].

Ebenfalls haben die Patienten mit diesen Hyperintensitäten gehäuft kognitive Einschränkungen [147; 183] und sollen vermehrt eine VD entwickeln [120].

Depressionen könnten somit auch ein Vorläufer einer VD sein [154].

Eine Depression kann auch die Reaktion auf die nachlassenden kognitiven Fähigkeiten sein, die im Anfangsstadium der Krankheit dem Patienten voll bewusst sind [154]. Die These wird noch unterstützt durch die Feststellung, dass eine Depression die weitere kognitive Verschlechterung nur bei denjenigen Patienten voraussagen konnte, die schon vorbestehende kognitive Einschränkungen zeigten [27]. Die Feststellung von kognitiven Einbussen bei älteren Patienten konnte eine Demenz wiederum in manchen Studien vorraussagen [153; 267; 269; 323], in einer anderen Studie wurde dies allerdings nicht festgestellt [156]. Der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung zwischen Depressionen als Reaktion auf die kognitive Einschränkung und wiederum die mit diesen einhergehende kognitive Verschlechterung ist noch nicht ganz klar.

Die obigen Ausführungen zeigen, dass Depressionen zu den wichtigsten Differentialdiagnosen einer Demenz, v.a. der vaskulären Demenz gehören.

Sie zeigen allerdings auch, welche differentialdiagnostischen Schwierigkeiten entstehen durch die teils gleichen Symptome beider Krankheiten und durch das oft gleichzeitige Vorhandensein der beiden Krankheitsbilder. Die in dieser Arbeit gefundene Unterscheidung zwischen der AD- und der Depressionsgruppe trägt also dazu bei, diese miteinander assoziierten Krankheiten voneinander trennen zu können.

Die Tau-Werte wurden in mehreren Studien als mit den Kontrollen vergleichbar angegeben, hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zur Unterscheidung von AD und Depressionen konnten gezeigt werden [11; 40; 57; 270]. Die Unterscheidung der Depressionen von der AD mit dem Tau-Protein entspricht also den Ergebnissen der Studien, allerdings ist in der vorliegenden Arbeit zusätzlich eine Unterscheidung der Depressionsgruppe von den Kontrollen möglich.

Tau wird mit erhöhtem neuronalen Untergang in Verbindung gebracht.

In mehreren neuropathologischen Studien wurde ein vermehrter noradrenerger Zelluntergang im Locus coeruleus bei Patienten gefunden, die eine AD mit einer begleitenden Depression hatten [85; 357; 358]. Eine andere Studie widersprach dieser mit der Annahme, dass eine ungenaue Einteilung nach Demenzschwere bei diesen Studien vorgenommen worden sei [125], bzw. dies sich hauptsächlich auf die early-onset-Fälle bezogen hätte [85; 154]. Die Ergebnisse sind folglich umstritten, eine vorsichtige Hypothese könnte allerdings sein, dass die Patienten

in der vorliegenden Arbeit sich von den Kontrollen unterschieden aufgrund des vielleicht leicht erhöhten Zelluntergangs bei den depressiven Patienten, wenn diese keine begleitende AD aufwiesen. Die korrekte Klassifizierungsrate bei Burger et al. [57] zwischen einer AD und Patienten mit einer Major-Depression lag bei den unter 70-jährigen bei knapp 95%. Dies zeigte, dass bei jüngeren Patienten erhöhte Tau-Werte einen neurogedenerativen Prozess sehr wahrscheinlich machen. Eine Altersabhängigkeit des Tau-Proteins bei der Depressionsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe wurde bei Andreasen et al. [11] nachgewiesen.

Unsere beiden Gruppen unterscheiden sich vom Alter signifikant von einander, eine mögliche Altersabhängigkeit des Taus könnte eine Rolle spielen, was eine Erklärung für den signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen wäre (s. auch Diskussion im Abschnitt Altersabhängigkeit).

4.1.1.8 Kontrollgruppe

Die Diskussion der Werte ergibt sich aus den obigen Ausführungen.

Es wurden keine Patienten aufgenommen, bei denen eine unmittelbare Hirnschädigung nachgewiesen werden konnte. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde zu diagnostischen Zwecken eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, nur diejenigen Patienten in die Studie mit einzuschließen, bei denen pathologische Werte nicht vorhanden waren und die zur Liquorpunktion führende Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden konnte. Die Patienten hatten zwar alle eine neurologische oder internistische Erkrankung, es wurden jedoch nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen diese nicht in direktem Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem stand, bzw. eine Veränderung der Liquorparameter ausgeschlossen werden konnte.

4.1.1.9 Einfluss des mehrfachen Auftauens und Einfrierens der Proben auf die Messwerte

Die untersuchten Liquorproben lagen als Aliquots vor und wurden bei -80°C aufbewahrt, jedoch liess sich durch die Vielzahl der Messungen und teilweise durch Messwiederholungen ein Wiederauftauen und Wiedereinfrieren nicht vermeiden.

Es zeigte sich in anderen Studien, dass dies keinen Einfluss auf die Messwerte hatte .[11; 292].

4.1.1.10 Einfluss des verwendeten Materials auf die Tau-Werte

Eine Studie konnte zeigen, dass bei Verwendung von Glasröhrchen statt Polypropylenbehältern die gemessenen Tau-Werte um bis zu 40%, niedriger lagen [10]. Es wurden in dieser Arbeit Polypropylenbehälter verwendet, so dass dieser Einfluß in der vorliegenden Studie keine Relevanz hat.

4.1.2 Phospho-Tau

4.1.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Bisher wurden über 30 Phosphorylierungsstellen auf dem Tau-Protein entdeckt [50].

Die Hyperphosphorylierung findet bei neurodegenerativen Erkrankungen und bei der neuronalen Entwicklung statt [50; 134]. Bis jetzt wurde noch keine Übereinstimmung gefunden, welche Phosphorylierungsstelle spezifisch für die AD ist [37]. Erhöhte Phosphotau-Werte im Vergleich mit den Kontrollen wurden in allen Studien gefunden.

Die deutlich niedrigere Patientenzahl im Vergleich zu den anderen in dieser Studie untersuchten Liquormarkern war begründet durch eine begrenzt vorhandene Probenmenge an Liquor. Das Phospho-Tau-Protein wurde als letzter Parameter der Studie gemessen. Durch vorangegangene häufige Messungen in Doppelbestimmungen, durch die Vielzahl der Parameter und durch Wiederholungen bei Fehlmessungen, war die für diese Untersuchung zur Verfügung stehende Menge an Liquor auf 65 Proben begrenzt.

Das Phospho-Tau-Protein wurde dennoch mituntersucht um einen tendentiellen Vergleich zu ermöglichen. Statistisch ist ein Vergleich der unterschiedlichen Liquormarker auch bei unterschiedlich großen Patientengruppen legitim.

4.1.2.2 Altersabhängigkeit

Für die Einteilung der Gruppen in Bezug auf das Alter und die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten gelten diesselben Anmerkungen, wie im Abschnitt „Tau“ dargestellt.

Die Angaben über eine Altersabhängigkeit des Phospho-Taus sind nicht einheitlich. Ferner wurden in manchen Studien keine Korrelationen in Bezug auf das Alter erhoben oder nur für die AD, jedoch nicht für die Kontrollgruppe angegeben.

Keine Korrelation zwischen Phospo-Tau 231 und Alter wurde bei den AD- und den Kontrollpersonen, jedoch in der Depressionsgruppe gefunden [54].

In einer anderen Studie wurden bei Phospho-Tau 231 weder bei den AD-Patienten noch bei den anderen Demenzen, bzw. Kontrollpersonen eine Korrelation zwischen Alter und Phospho-Tau 231 beschrieben [107; 169].

Phospho-Tau 199 wurde als nicht altersabhängig bei der AD in einer Studie gefunden[139], wie auch Phospho-Tau 396/404 [126].
Im Vergleich der drei Phospho-Tau-Assays (181, 231 und 199) war bei der AD-Gruppe keine Korrelation der drei Marker mit dem Alter zu sehen. Bei den Kontrollen korrelierten Phospho-Tau 181 und 231 mit dem Alter, wie in der vorliegenden Arbeit, jedoch nicht Phospho-Tau 199 [108].
Keine Altersabhängigkeit des Phospho-Tau 181 in der Kontrollgruppe wurde dafür bei Andreasen et al. [15] gefunden. Die Angaben zu einer Altersabhängigkeit bei den Kontrollen sind folglich nicht ganz einheitlich, die Ergebnisse der oben erwähnten Studien konnten jedoch keine Altersabhängigkeit des Phospho-Taus bei der AD finden.
Dies sind somit ähnliche Ergebnisse, wie für die Altersabhängigkeit des Tau-Proteins gefunden worden waren.
Die verschiedenen Gruppengrößen mit teils geringer Gruppengröße und die unterschiedlichen Altersspannweiten der in den Studien untersuchten Gruppen lassen eine genaue Aussage zur Altersabhängigkeit nur begrenzt zu.

4.1.2.3 Phospho-Tau-Werte bei anderen Erkrankungen

Bei chronischen neurologischen Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose und der Parkinsonerkrankung [40; 287; 288], bei Depressionen [40; 54] und bei anderen Erkrankungen aus dem dementiellen Formenkreis, wie frontotemporaler, vaskulärer und Lewy-Body-Demenz [55; 108; 139; 236; 287; 288; 336], werden normale Phospho-Tau-Werte berichtet.
Im Gegensatz zum Tau, bei dem für die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung äusserst hohe Werte gemessen wurden, bleibt das Phospho-Tau normal oder ist nur leicht erhöht [254].
Nach einem Schlaganfall wurden ebenso normale Werte für Phospho-Tau gemessen [118]. Erhöhte Phospho-Tau181-Werte wurden allerdings bei Patienten mit axonalem Schaden bedingt durch eine Multiple Sklerose gefunden [26].
Die Ergebnisse zeigen, dass Phospho-Tau spezifisch für die AD sein könnte, da es wahrscheinlich nicht wie das Tau-Protein den neuronalen Untergang anzeigt. Es steht mit den hyperphosphoryliertes Tau enthaltenden neurofibrillären Tangles in Verbindung [52].

Das in der vorliegenden Arbeit gemessene Phospho-Tau-Protein liegt an Threonin 181 hyperphosphoryliert vor.

4.1.2.4 AD

Die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von AD und den Kontrollen lag bei den bisherigen Studien bei 81% bzw. bei 91% [37].

Phospho-Tau war bei allen Studien bei der AD-Gruppe signifikant erhöht im Gegensatz zur Kontrollgruppe [40; 55; 108; 126; 135; 139; 169; 191; 236; 254; 262; 272; 287; 288].

Diese Zahlen beziehen sich allerdings wie erwähnt auf Untersuchungen, bei denen Tau an den oben erwähnten verschiedenen Tau-Phosphorylierungsstellen gemessen wurde. Die vorliegende Untersuchung liegt somit in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Studien, wenn auch die Gruppeneinteilung sich von den meisten Studien unterscheidet. Was speziell das Phospho-Tau 181 betrifft, so sind diese Ergebnisse genauso in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Arbeiten [15; 108; 191; 236; 254; 262; 287; 288; 336] zu setzen.

Die Spezifität von Phospho-Tau zur Unterscheidung von AD und der Kontrollgruppe wird in den bisherigen Veröffentlichungen höher als die von Tau und Beta-Amyloid angegeben. Dies konnte hier nicht bestätigt werden. Die AD unterscheidet sich von allen anderen Gruppen mit einer Sensitivität von 72,2% und einer Spezifität von 83,8%. Diese Werte können nun mit denen von Tau (61,5% und 90,9%), Beta-Amyloid (81,6% und 70,5%) und Beta-Amyloid 42 (69,0% und 63,6%) verglichen werden.

Wird als Kriterium einer besseren Kombination von Sensitivität und Spezifität das Produkt aus den beiden errechnet, so schneidet tatsächlich auch in dieser Arbeit das Phospho-Tau besser in der Einzelwertanalyse ab als die oben erwähnten Parameter. Im Hinblick auf die doch deutlich kleinere Patientenzahl sollte dieses Ergebnis jedoch als Tendenz gewertet werden.

Phospho-Tau181 war bei der AD signifikant erhöht im Gegensatz zur frontotemporalen Demenz und den Kontrollen [336], zur Lewy-Body-Demenz [236; 335] und der VD [287].

Bei Patienten mit „possible“ und „probable“ AD, zwei Gruppen, die sich hauptsächlich durch ihre bei der „probable“ AD niedrigeren MMSE-Werte

unterschieden, waren die Werte ebenfalls signifikant erhöht im Gegensatz zu den Patienten mit VD und Demenz bei Parkinson.

Die Gruppe der „probable“ AD war in der beschriebenen Studie erhöht im Gegensatz zur Parkinsondemenz, frontotemporalen Demenz, vaskulären Demenz und dem normalem Altern. Die Gruppe der „possible“ AD war nur zur frontotemporalen und vaskulären Demenz erhöht [287]. Eine Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsschweregrade, gemessen mit dem MMSE wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Die verschieden hyperphosphorylierten Marker unterscheiden sich in den veröffentlichten Studien in ihren Spezifitäten und Sensitivitäten und ihren Eigenschaften, spezifischer für die eine oder andere dementielle Erkrankung zu sein.

Im direkten Vergleich dreier Marker, Phospho-Tau phosphoryliert an Threonin 231, Threonin 181 und Serine 199 konnten diese Unterschiede an der gleichen Patientengruppe gezeigt werden [108]. Alle drei Proteine waren bei der AD-Gruppe im Verhältnis zu den anderen Gruppen (FTD, DLB, VD, nichtdemente Kontrollen) erhöht. Bei Phospho-Tau 181 und 231 konnte im Vergleich mit der nicht-AD-Gruppe eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 75% erreicht werden. Eine bessere Unterscheidung der AD von der DLB wurde durch das Phospho-Tau 181 erreicht, während Phospho-Tau 231 die Unterscheidung der AD von der FTD verbesserte. Eine Kombination der verschiedenen Marker machte sich in keiner Verbesserung bemerkbar.

Weshalb die Marker unterschiedliche Ergebnisse erreichten, ist noch unklar.

Über die Hyperphosphorylierungen im Speziellen ist noch wenig bekannt. Phospho-Tau 231 kann bei AD-Patienten in einem frühen Stadium vor der Bildung der „paired helical filaments“ gefunden werden [338], während die Phosphorylierung von Threonin 181 und Serine 199 nur in späteren Stadien stattfindet und diese nur in den intrazellulären Tangles gefunden werden [22].

Betrachtet man die Tendenzen, die bei den Einzelwerten zu sehen sind, so zeichnet sich die hier gemessene AD-Gruppe durch ihre im Mittelwert um mehr als 120% höheren Ergebnisse als die der Kontrollgruppe ab. Diese Änderung liegt somit prozentual gesehen etwas unter den durchschnittlichen Erhöhungen von 200-300% des Phospho-Taus der AD- im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die in anderen Veröffentlichungen angegeben werden (Tabelle bei [37]).

Die AD unterscheidet sich in unserer Studie nicht signifikant von der MCI-Gruppe. Die Werte der Patienten mit MCI liegen jedoch deutlich unter denen der AD-Gruppe. Vielleicht wäre ein grösseres Patientenkollektiv nötig, um eine signifikante Unterscheidung zu ermöglichen. Anderseits spricht die fehlende Signifikanz für die Hypothese, MCI als Vorstufe der AD zu sehen und schon im subklinischen Stadium einer AD Veränderungen auf biochemischer Ebene nachweisen zu können.

Die VDGD-Gruppe und die Kontrollgruppe liegen mit den Werten in einem vergleichbaren Bereich. Phospho-Tau liesse sich also, trotz des oftmals gleichzeitigen Vorhandenseins beider Krankheiten, für eine Unterscheidung einer VDGD benützen. Die niedrigeren Werte bei vaskulären Demenzen gegenüber Demenzen vom Alzheimer-Typ könnten somit bei der VDGD-Gruppe, die aus beiden Gruppen, also Patienten mit einer AD und einer vaskulären Demenz besteht, ins Gewicht fallen.

4.1.2.5 MCI

In einigen Studien wurden erhöhte Werte für Phospho-Tau 231 als signifikanter Marker zur Vorhersage eines Übergangs von MCI zur AD gefunden [53], die Konzentration des Phospho-Taus 231 korrelierte mit der neokortikalen Pathologie (jedoch nicht beim Phospho-Tau 181) in einer anderen Studie[51; 52] Erhöhte Werte des Phospho-Taus 181 [15], ebenso wie das Vorhandensein von Phospho-Tau 231-235 [18], wurden bei Patienten mit MCI gefunden.

Die Patienten mit MCI unterschieden sich von den gesunden Kontrollen in der oben erwähnten Studie, bei der das Phospho-Tau 231 gemessen worden war [53]. Zusätzlich hatte die Subgruppe der Patienten, die AD entwickelten, höhere Werte als die, bei welcher der Übergang in eine AD ausblieb. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für das Phospho-Tau 181 festgestellt, Patienten mit leichter und fortgeschrittener AD unterschieden sich nicht im Biomarkerprofil [76; 355]. Die als „possible AD“ bezeichneten Patienten einer anderen Veröffentlichung entsprechen den in unserer Arbeit gemessenen MCI-Patienten in Hinblick auf die MMSE-Werte. Bei diesen Patienten wurden im Vergleich zur Kontroll- und Depressionsgruppe ebenso erhöhte Werte für Phospho-Tau 231 gefunden [54].

Dies konnte bei der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, die unterschiedlichen und kleinen Gruppengrössen spielen hierbei sicher eine nicht unerhebliche Rolle. Bei einem grösseren Patientenkollektiv würden die Überschneidungen der Werte sicher auch nicht so deutlich ins Gewicht fallen.
Allerdings kann tendenziell gesagt werden, dass das MCI mit höheren Werten als bei den Kontrollen feststellbar einhergeht.
Die Daten zeigen, dass, wie beim Tau-Protein, neuropathologische Veränderungen schon vor der klinischen Manifestation einer AD vorhanden sein können.
Die Messungen der Studien beziehen sich alle auf Patienten mit MCI, bei denen im weiteren Verlauf eine AD festgestellt wurde. Die Gruppengrössen in diesen, sowie der teils sehr geringe Beobachtungszeitraum von einem Jahr lassen eine definitive Aussage oft noch nicht zu, wenn auch die Tendenz einer möglichen frühzeitigen Diagnoseerhebung einer beginnenden AD im MCI Stadium zu erkennen ist.
Die MCI-Mittelwerte liegen um ca. ein Drittel unter denen der AD-Patienten und sind um etwas mehr als 20% über denen der VDGD-Gruppe und den Kontrollen. Die Gruppe der Depressionen scheint wenig aussagekräftig zu sein, die Werte liegen jedoch deutlich unter denen aller anderen Gruppen.
Was speziell das Phospho-Tau 181 betrifft, so sind diese Ergebnisse, bzw. die Tendenzen in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Arbeiten [15; 108; 191; 236; 254; 262; 287; 288; 336].
Ebenfalls lässt sich, wiederum bei der Betrachtung von Tendenzen, eine Übereinstimmung mit einer anderen Studie im Hinblick auf höhere Werte der MCI-Patienten im Verhältnis zu den Kontrollen feststellen und niedrigere Werte erkennen im Vergleich mit der AD [355]. Die höheren Werte im Verhältnis zu den Kontrollen könnten sich wie bei Tau durch das Vorhandensein subklinischer AD-Patienten, oder falsch-positiv als MCI klassifizierte AD-Patienten erklären lassen. Andererseits macht das oben Gesagte deutlich, dass veränderte Phospho-Tau-Werte schon in subklinischen Stadien auftreten, und erhöhte Werte auf einen baldigen Übergang von einer MCI in eine AD hinweisen.
Dies zu untersuchen, wäre durch eine longitudinale Untersuchung möglich, die hier jedoch nicht durchgeführt worden war und Gegenstand einer durchzuführenden Studie sein wird.

Die Tatsache, dass in manchen Studien keine Korrelation des Phospho-Taus mit der Demenzschwere der AD gefunden wurde [139; 191; 287], bzw. während des Verlaufs bei den MCI-Patienten keine Änderung der Werte herausgefunden wurde [15], weist nochmals auf die mögliche Verwendung dieses Biomarkers in frühen Stadien der Krankheit hin.
Dies wurde in anderen Studien nur teilweise oder nicht bestätigt.
Beim Vergleich der Assays für Phopho-Tau 231, 199 und 181 wurde eine Abhängigkeit von der Demenzschwere für das Phospho-Tau 199 nachgewiesen [108]. In einer anderen Studie wurde eine Abhängigkeit des Phospho-Taus 231 vom MMSE-Ergebniss gefunden [53]. Die Zunahme des Phospho-Taus 231 mit zeitlichem Verlauf der MCI wurde ebenfalls aufgezeigt [66; 67]. Ebenso die des Phospho-Taus 181 [8]. Auch wenn diese Abhängigkeit bestehen sollte, so kann daraus nicht geschlossen werden, dass ein signifikanter Unterschied sich nur in fortgeschrittenen Stadien der AD manifestieren würde.
Die niedrigeren Werte in unserer Studie könnten darauf hinweisen, dass MCI und AD als zwei - wenn auch nicht voneinander unabhängige - jedoch eigenständige Krankheiten zu sehen sind. Die neuropathologischen Veränderungen sind anders oder noch nicht in dem Maße ausgeprägt , als dies bei der AD der Fall ist. Andere Erklärungsmöglichkeiten wären die zu kleine Gruppengröße oder die Möglichkeit, dass die Patienten, die untersucht wurden, zu einem großen Teil keine AD entwickeln werden.

4.1.2.6 VDGD

In mehreren Studien wurden bei diesen Patienten normale, also mit den Kontrollpersonen vergleichbare, oder erniedrigte Werte für die Phospho-Tau-Proteine gefunden [55; 108; 126; 139; 287].
Die hier durchgeführte Studie bestätigt dies, die Werte der Kontrollpersonen und die der VDGD-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant.
Die Studien untereinander sind, dies gilt auch für die obigen Gruppen, nicht direkt vergleichbar, da unterschiedliche Antikörper eingesetzt wurden. Dennoch lassen sich die Tendenzen ableiten, inwiefern Phospho-Tau zur Bestimmung einer Demenz geeignet ist.
Phospho-Tau 181 wurde bei Patienten mit subcorticaler arteriosklerotischer Enzephalopathie, einer Subgruppe der vaskulären Demenzen, untersucht. Die

niedrigeren Werte der SAE-Gruppe wurden mit dem erhöhten Verteilungsvolumen erklärt, da Ventrikelerweiterungen oft bei diesen Patienten zu finden sind [287]. Die Werte in der vorliegenden Arbeit waren vergleichbar bei den Kontrollpersonen und bei den VDGD-Patienten. Es wurden jedoch keine bildgebenden Verfahren eingesetzt, um ein vergrößertes Ventrikelvolumen nachweisen zu können.
Die Werte für Phospho-Tau Ser396/404 in einer anderen Studie waren ebenfalls erhöht bei der AD-Gruppe im Vergleich mit nicht-AD-, VAD- Patienten und kognitiv normalen Kontrollen [126]. Für das Phospho-Tau 199 wurden vergleichbare Ergebnisse beschrieben [139].
In der oben erwähnten Vergleichsstudie der drei Marker Phospho-Tau 231, 199 und 181 wurde eine verbesserte Gruppenunterscheidung für das Phospho-Tau 181 bei der Differenzierung einer AD von einer VD gefunden [108]. Ferner konnte mit den Markern Phospho-Tau 181 und 231 zwischen der AD und der nicht-AD-Gruppe besser als mit Phospho-Tau 199 unterschieden werden.
Normale Werte des hyperphosphorylierten Taus bei VD-Patienten im Vergleich mit AD-Patienten, obwohl es einige Überlappungen gab, wurden ebenfalls gefunden [40].
Eine andere Möglichkeit, die niedrigeren und eine geringe Varianz aufweisenden Werte bei der VD zu erklären, wären die Unterschiede im Phosphorylierungsmechanismus des Tau-Proteins [287].
Der signifikante Unterschied der VDGD-Gruppe zu den Depressionen sollte aufgrund der viel zu kleinen Gruppengrösse der depressiven Patienten als Anreiz verstanden werden, in diese Richtung weiter zu untersuchen. Eine Unterscheidung einer, wie oben erwähnt, vaskulären Demenz von einer Depression, wäre aufgrund des gehäuften Vorkommens von Depressionen bei diesen als wünschenswert anzusehen.

4.1.2.7 Depressionen

Äusserst fraglich bei diesen Ergebnissen ist die Größe der Depressionsgruppe mit zwei Patienten. Diese ist eindeutig zu gering und lässt daher keine zulässigen Aussagen zu. Es sollen allerdings anhand der vorliegenden Literatur trotzdem die Tendenzen, die sich ergaben, verglichen werden.
Eine neue Studie mit einer grösseren Anzahl depressiver Patienten sollte durchgeführt werden, um eine genauere Aussage zu ermöglichen.

Normale Werte der Depressionsgruppe im Vergleich mit den AD-Patienten wurden in mehreren Studien gefunden [40; 54]. Das Phospho-Tau 231 wurde in der letztgenannten Studie als biologischer Marker zur Unterscheidung einer geriatrischen Depression von einer AD vorgeschlagen.
Die Werte, die in dieser Arbeit herausgefunden wurden, können, was aufgrund der minimalem Gruppengrösse mit Vorsicht zu betrachten sein sollte, die Untersuchungen bestätigen. Das Phospho-Tau181 liegt bei unseren Depressionspatienten deutlich unter dem der AD-Patienten und dem der VDGD-Patienten. Da sich, wie oben erwähnt, diese Patienten oft ähnlich sind durch die bei VDGD häufige Komorbidität einer AD, liegt es nahe, dass die Depressionen sich von diesen beiden Gruppen unterscheiden. Depressionen kommen zwar häufiger bei vaskulären Demenzen vor, diese wurden jedoch bei der Einteilung der Patienten zu den Gruppen ausgeschlossen. Die ähnlichen Werte zu den Kontrollpersonen könnten sich durch das fehlende Vorhandensein einer AD-Pathologie erklären lassen.
Zur MCI-Gruppe konnte trotz der höheren Werte kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden, was wahrscheinlich an den sehr unterschiedlichen Gruppengrössen und den hieraus sich ergebenden statistischen Schwierigkeiten herrührt.

4.1.2.8 Kontrollgruppe

Die Diskussion der Kontrollgruppe ergibt sich aus dem vorangehenden Teil.

4.1.2.9 Einfluss des mehrfachen Auftauens und Einfrierens der Proben auf die Messwerte

Es lagen keine Angaben in der Literatur vor.

4.1.2.10 Einfluss des verwendeten Materials auf die Phospho-Tau-Werte

Es lagen keine Angaben in der Literatur vor.

4.1.3 Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS), Beta-Amyloid (1-40) und Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) und Ratio (42/40x10) und Ratio (40/42)

4.1.3.1 Allgemeine Betrachtungen

Die Gruppen waren nicht normalverteilt.

Es wurde deshalb anschliessend der nichtparametrische Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt, der eine Signifikanz auf 0,1%-Niveau zwischen den Gruppen zeigte. Bei den Ergebnissen für das Beta-Amyloid (1-42) und (1-40), gemessen mit den Kits der Firma The Genetics Company, Zürich, fehlt die Depressionsgruppe, da aufgrund des mangelnden Liquorprobenvolumens bei dieser Gruppe keine Messungen durchgeführt werden konnten.

4.1.3.2 Altersabhängigkeit

Die Ergebnisse sind nur orientierend zu werten, aus den Diagrammen (siehe Abbildungen Alterskorrelation, S. 206-246) geht hervor, dass die Korrelation zwar signifikant linear ist, jedoch mit einem sehr niedrigen Korrelationskoeffizienten. Die Gruppengrößen sind zudem noch zu niedrig, um eine exakte Aussage machen zu können.

In mehreren Studien wurde keine Altersabhängigkeit des Beta-Amyloids (1-42) bei nichtdementen Personen aufgezeigt [130; 176; 185; 292], in einer anderen wurde von niedrigen Beta-Amyloid-(1-42)- Konzentrationen in jungen und höheren Jahren berichtet, während sich die Werte während des Erwachsenenlebens auf einem etwas höheren Plateau bewegten [87]. Bei Shoji et al [277] wurde ein U-förmiger Verlauf der Beta-Amyloid-Konzentrationen mit höheren Werten im Kindes- und Seniorenalter gefunden.

Die Konzentrationen von Beta-Amyloid (1-42) wurden bei AD-Patienten während einer Zeit von 10 - 18 Monaten gemessen und änderten sich nicht innerhalb dieses Zeitraumes [10; 158].

Gegensätzliche Ergebnisse wurden bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Beta-Amyloid-Konzentrationen bei anderen Studien gefunden. Eine Abnahme der Beta-Amyloid (1-42)-Werte bei der AD konnte innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren festgestellt werden [319], eine Zunahme im zeitlichen Verlauf wurde ebenso gefunden [47]. Die Beta-Amyloid (1-40)-Konzentrationen nahmen bei

einigen Studien ebenso im zeitlichen Verlauf bei der AD-Gruppe [319] oder den gesunden Kontrollen ab [176], in einer anderen Studie konnte keine Korrelation mit dem Alter festgestellt werden [130].
Wird von keiner Abnahme des Beta-Amyloids während des Krankheitsverlaufs ausgegangen, so liegt nahe - wie beim Tau-Protein - diesen Marker schon in sehr frühen Stadien der Krankheit als diagnostische Hilfe einzusetzen.
Untersuchungen, die keine [10; 127; 158; 203; 229; 319] oder eine nur leichte Abhängigkeit [90; 264] des Beta-Amyloids (1-42) von der Schwere der Erkrankung - gemessen mit dem MMSE - feststellten, untermauern diese Annahme.
Wie schon oben diskutiert, lassen sich die einzelnen Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nur schwer vergleichen.

4.1.3.3 Beta-Amyloid-Werte bei anderen Erkrankungen

Es wurden mehrere Untersuchungen in den bisher veröffentlichten Studien durchgeführt, in denen die unterschiedlich langen Beta-Amyloid-Formen zusammen gemessen wurden.
Es wurden in manchen Studien erniedrigte [79; 310; 331] oder unveränderte Werte [215; 299; 330] bei der AD gefunden. Die Messung dieses totalen Beta-Amyloids - unabhängig von seiner Länge - erwies sich als nutzlos aufgrund der starken Überschneidungen zwischen den AD-Patienten und Kontrollen.
Bei den anderen beiden Hauptformen, dem Beta-Amyloid (1-40) und (1-42) wurden aussagekräftigere Ergebnisse gefunden.
Da Beta-Amyloid (1-42) schneller aggregiert [143] als die vorherrschende Isoform und in den diffusen Plaques gefunden wurde [141; 204; 313], untersuchten die meisten Studien diese Isoform.
Bei der überwiegenden Anzahl der bisher veröffentlichten elf Methoden [130; 149; 184; 203; 215; 273; 308; 313; 334; 348] wurde eine Erniedrigung des Beta-Amyloids (1-42) bei den AD-Patienten festgestellt [30; 130; 184; 203; 215; 273; 308; 313; 334; 348].
Nur bei einer Studie konnte eine Erhöhung, die jedoch wahrscheinlich auf methodologische Differenzen zurückzuführen ist, festgestellt werden [149].
Manche Veröffentlichungen beschrieben auch Erniedrigungen des Beta-Amyloids (1-42) bei Krankheiten, die nicht mit Amyloidplaques einhergehen, so z.Bsp. bei

der Amyotrophen Lateralsklerose [288], der Creutzfeld-Jakob-Krankheit [231] und der Multi-System-Atrophie [124]. Bei Patienten mit einer vaskulären und denen mit einer frontotemporalen Demenz wurden ebenfalls leicht bis mässig erniedrigte Werte festgestellt [127; 253; 253; 253; 288; 290], ebenso bei Patienten mit einer Lewy-Body-Demenz [10; 160; 208].

Normale Werte für das Beta-Amyloid (1-42) konnten bei der Parkinson-Demenz, der PSP und bei Depressionen festgestellt werden [124; 160; 288; 290].

Das Beta-Amyloid (1-40) wurde ebenfalls in verschiedenen Untersuchungen gemessen, keine Änderung konnte bei der AD festgestellt werden [87; 124; 158; 280; 314].

Das Verhältnis aus den beiden Isoformen wurde ebenso untersucht und verbesserte Ergebnisse zur Unterscheidung der AD von den anderen Gruppen gefunden [87; 158; 280].

Die Beta-Amyloid-Ablagerungen werden auch im Rahmen des normalen Alterns gefunden, bei der Dementia pugilistica, der Lewy-Body-Demenz und nach einem akuten Hirntrauma [64; 200; 255]. Dies macht deutlich, dass das Beta-Amyloid (1-42) kein spezifischer Marker für die AD ist.

4.1.3.4 AD

Die durchschnittlichen Sensitivitäten und Spezifitäten mit dem Beta-Amyloid (1-42) die AD von normalem Altern zu unterscheiden liegen bei 86% bzw. 89% [37].
Wie oben erwähnt, wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Methoden eine Erniedrigung um durchschnittlich 50% im Verhältnis zu den Kontrollgruppen bei den AD-Patienten gefunden [130; 184; 203; 215; 273; 308; 313; 334; 348]. Die Werte des Beta-Amyloids (1-42) (INNOGENETICS) sind bei den AD-Patienten in dieser Dissertation um ca. 40% niedriger als die der Kontrollen, wobei die Einzelwerte mit den Angaben in der Literatur vergleichbar sind.
In nur einer Studie - und dies lag wahrscheinlich an methodologischen Unterschieden - wurde eine Erhöhung bei der AD festgestellt [149].
Die Werte für das Beta-Amyloid (1-42) waren in einer aderen Studie für die early-onset-Fälle niedriger als die der late-onset-Fälle [10].
Beim Vergleich von „probable“ versus „possible AD“ hatte die erste Gruppe niedrigere Werte im Vergleich mit der zweiten, die Werte beider Gruppen waren allerdings niedriger als die der Kontrollgruppe [11].
Die Werte des Beta-Amyloids (1-42) (INNOGENETICS) und des Beta-Amyloids (1-40) (The Genetics Company, Zürich) stimmen mit denen der aufgeführten Studien überein. Die Werte für das Beta-Amyloid (1-42) („The Genetics Company, Zürich“) sind ungefähr um den Faktor 2 höher als die Messwerte des Beta-Amyloids (1-42) (INNOGENETICS) und als die in der Studie von Lewczuk et al [185], publizierten Messwerte. Die Tatsache, dass in dieser Studie ebenfalls die ELISA Kits von „The Genetics Company“ verwendet wurden, unterstützt die Vermutung eines systematischen Messfehlers zusätzlich. Als systematischer Fehler könnte die Verdünnung der Liquorprobe falsch berechnet und folglich falsch durchgeführt worden sein. Zudem ist zu beachten, dass die von „The Genetics Company“ verwendeten Antikörper nicht nur das Beta-Amyloid (1-42), sondern auch die Unterformen, die mit den Aminosäuren 2, 3 oder 4 anfangen, erfassen. Dies dürfte jedoch nicht einen solchen Unterschied in den Konzentrationen ausgemacht haben. Eine weitere Erklärung wäre die während der Inkubationszeit hohe Raumtemperatur, von ca. 38 Grad Celcius, der das Probenmaterial für den Zeitraum der Versuchsdurchführung in unserem Labor ausgesetzt war. Die empfohlene Maximaltemperatur liegt bei 28 Grad Celcius. Da es sich wahrscheinlich um einen systematischen Fehler handelt, und die Werte

also bei allen Proben zu hoch liegen, dürften hierdurch die Sensitivitäten und Spezifitäten nicht wesentlich verändert worden sein.

Mit den beiden Tests zur Messung des Beta-Amyloids (1-42) wurden die gleichen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden, wobei der Assay von INNOGENETICS im Hinblick auf höhere Signifikanzniveaus etwas besser abschneidet.

Wie zu erwarten unterscheiden sich die beiden Ratios in ihren Gruppenunterschieden und den gefundenen Signifikanzniveaus nicht.

Im Vergleich der Ratios mit den Einzelmessungen des Beta-Amyloids wird ersichlich, dass die gleichen Unterschiede beim Mann-Whitney-Test zwischen den Gruppen gefunden wurden, allerdings mit niedrigerem durchschnittlichen Signifikanzniveau als bei den beiden Messungen des Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS).

Allerdings sind die Gruppengrössen bei den Messungen mit den Kits von Beta-Amyloid deutlich kleiner, dies hat sicherlich einen Effekt auf die gefundenen Ergebnisse.

Die Sensitivität und Spezifität, AD von allen anderen Gruppen mit dem Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) zu unterscheiden, liegt bei 81,6% und 70,5%.

Dies ist etwas niedriger als bei den anderen Studien, in denen allerdings meistens die AD nur mit gesunden Kontrollen als Vergleichsgruppe verglichen wurde.

Die AD konnte nicht von der VDGD-Gruppe unterschieden werden. Diese Patienten gingen natürlich auch in die grosse Vergleichsgruppe mit ein, die niedrigere Spezifität könnte damit zusätzlich erklärt werden.

Eine Abgrenzung zu den anderen Gruppen ist mit dem Beta-Amyloid (1-42) sehr gut möglich.

Spezifisch für die AD sind die erniedrigten Beta-Amyloid (1-42)-Konzentrationen nicht.

Es werden niedrige Werte bei anderen Erkrankungen ebenso gefunden, wie z. Bsp. bei der Creutzfeld-Jakob-Krankheit und dies auch in Fällen ohne Beta-Amyloid-Plaques [231]. Genauso wie bei anderen Erkrankungen, die ohne Amyloid-Plaques einhergehen, wie z.Bsp. bei der amyotrophen Lateralsklerose [288] und bei der Multi-System-Atrophie [124].

Die bisher akzeptierteste Erklärung ist die, dass die Verminderung des Beta-

Amyloids (1-42) durch die verstärkte Bildung von Amyloid-Plaques und die folglich verminderte Absonderung in den Liquor zustande kommt [215]. In einer Studie korrelierte die an autopsierten Gehirnen festgestellte vermehrte Ablagerung von Plaques im Neokortex und Hippocampus mit einer verminderten Beta-Amyloid-Konzentration im Ventrikelliquor [306]. Dies könnte wiederum auf die Richtigkeit der bisher favorisierten vermehrten Beta-Amyloid-Ablagerung und dem deshalb schwächeren Nachweis im Liquor hinweisen.

Obwohl es schwierig wird, die einzelnen Studien auf einen genauen cut-off-Wert aufgrund der teils deutlich unterschiedlichen Studienbedingungen miteinander zu vergleichen, wurde in einer grossangelegten Untersuchung ein cut-off-Wert von 500 pg/ml festgelegt, um die AD von normalem Altern zu unterscheiden [292].

Der cut-off-Wert beim INNOGENETICS-Assay, um die AD von unseren anderen Gruppen zu unterscheiden, die häufig in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit eingehen, lag bei 586 pg/ml.

Ein direkter Vergleich ist durch die unterschiedliche Gruppenaufteilung nicht möglich, wenn berücksichtigt wird, dass die VDGD-Gruppe die einzige Gruppe war, die sich nicht von der AD unterscheiden liess, und die anderen Patienten in der Mehrzahl waren, so kann gesagt werden, dass unser Wert in etwa mit dem in der obigen Studie [292] angegebenen Wert übereinstimmt.

Während die oben genannten Studien sich hauptsächlich auf die Beta-Amyloid-(1-42) Werte des meistverwendeten INNOGENETICS-Essays bezogen, wurden auch mehrere Studien veröffentlicht, die die Messungen mit dem Assay von The Genetics Company, Zürich durchführten, bzw. die gleichen Antikörper verwendeten [130; 149; 185].

Die hier ebenfalls verwendeten Assays wurden nicht zum direkten Vergleich miteinander verwendet, sondern um die beiden verschieden langen Formen miteinander in einer Ratio zu kombinieren und diese dann mit den anderen Parametern in Bezug zu setzen.

Die Ergebnisse in pg/ml können aufgrund der Anwendung verschiedener Systeme, die unterschiedliche Antikörper benützen, nicht direkt miteinander verglichen werden. Verglichen werden kann allerdings die diagnostische Sensitivität und Spezifität, die sich aus den jeweiligen Berechnungen ergab. Ferner konnten somit die verschieden langen Formen zueinander in Ratios

umberechnet werden, um eine daraus enstehende mögliche Verbesserung der Ergebnisse erkennen zu können.

Die Konzentrationen von Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company, Zürich) unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen (gesunde, nicht-AD-demente und AD-Patienten) [130; 185], oder waren niedriger bei der AD-Gruppe (leichtes bis mittleres Stadium) im Vergleich mit den gesunden Kontrollen [149]. In der letztgenannten Studie wurde dies u.a. darauf zurückgeführt, dass das Beta-Amyloid (1-42) während des Anfangsstadiums der Krankheit auf Kosten des Beta-Amyloid (1-40) zunimmt.

In unserer Untersuchung konnte mit Hilfe des Beta-Amyloid (1-40) (the Genetics Company, Zürich) keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Patientengruppen ausgemacht werden. Dies stimmt nicht nur mit den Beta-Amyloid (1-40)- (The Genetics Company, Zürich)-Studien [130; 185] überein, sondern auch mit den anderen Antikörper-verwendenden Studien [87; 124; 158; 280; 314], bei denen das Beta-Amyloid (1-40) gemessen worden war.

Bei den Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich)-Konzentrationen waren die Werte der AD-Gruppe signifikant niedriger als die der anderen Gruppen [185], bzw. die der AD-Gruppe verglichen mit den Kontrollen niedriger, allerdings ohne signifikanten Unterschied zu den anderen nicht AD-dementen Patienten [130].

In der bereits oben mehrfach erwähnte Studie von Jensen et al. [149] wurden erhöhte Werte für das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) in den frühen bis mittleren Stadien der AD im Vergleich mit den gesunden Kontrollen festgestellt, während diese Werte dann im Fortschreiten der Krankheit signifikant niedriger als die der Kontrollpersonen wurden [149], was auch in der Korrelation des MMSE mit den Beta-Amyloid (1-42)-(The Genetics Company, Zürich)-Werten seinen Ausdruck fand.

Die Untersuchung steht auf den ersten Blick im krassen Widerspruch zu den anderen veröffentlichten Studien. Vergleicht man jedoch die Patienten- und Gruppeneinteilungen der jeweiligen Veröffentlichungen, so wird die Bedeutung der Gruppeneinteilungen klar.

Während manche Autoren in die Kontrollgruppe Schlaganfallpatienten mitaufnahmen, waren dies in anderen Studien psychiatrisch und/oder neurologisch erkrankte Patienten, teilweise mit Erkrankungen, die direkt das

zentrale Nervensystem betreffen, in anderen wiederum depressive Patienten, andere wiederum nahmen tatsächlich gesunde Personen auf.

So hat zum Beispiel anfangs die AD-Gruppe in der obigen Studie [149] zwar nicht im Vergleich mit den dortigen Kontrollen signifikant niedrigere Werte des Beta-Amyloids (1-42) (The Genetics Company, Zürich), jedoch im Vergleich mit den Depressionen. Diese Werte stimmen jedoch auch mit einer anderen Studie [215] überein, in der zwar die Kontrollen höhere Werte als die AD-Patienten aufwiesen, diese Kontrollen wiederum jedoch auch Depressionen beinhalteten. Es wird deutlich, dass somit der Vergleich mit anderen Veröffentlichungen manchmal recht schwierig wird.

Ein einheitliches Vorgehen bezüglich der Gruppenenteilungen wäre sinnvoll, um weitere Vergleiche zu ermöglichen.

Der cut-off-Wert des Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) lag in der vorliegenden Untersuchung doppelt so hoch wie bei der anderen Studie von Lewczuk et al. [185]. In dieser sind die Werte mit anderen Studien [235; 289] in Übereinstimmung. Weshalb sich bei den von uns untersuchten Patienten deutlich höhere Werte ergaben, ist unklar (siehe oben).

Die Einzelwerte des Beta-Amyloids (1-40) (The Genetics Company, Zürich) waren ungefähr vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Patienten.

In einer anderen Studie [130], die die gleichen Antikörper verwendete, kamen bei den Einzelwerten unterschiedliche Ergebnisse heraus, die Werte für das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) lagen in dieser deutlich unter denjenigen von Lewcuk et al. [185] und der hier vorliegenden Arbeit, bei den Werten für das Beta-Amyloid (1-40) (The Genetics Company, Zürich) kamen ebenso fast um die Hälfte verminderte Werte heraus. Es wird deutlich, dass die Gruppengrössen, Gruppenunterschiede und Differenzen der einzelnen Laboratorien bei diesen Messungen die Suche nach einem gemeinsamen cut-off erschweren.

Die cut-off-Werte in der Studie von Lewcuk et al. [185] führten dann zu Sensitivitäten bzw. Spezifitäten von 100%, bzw. 80% beim Vergleich von AD mit allen anderen Gruppen, also mit nicht-AD-Demenzen und Kontrollen, zusammengefasst in einer Gruppe. Dies ist deutlich höher als die vorliegenden Ergebnisse.

Es wurden in einigen Studien auch Kombinationen aus den Verhältnissen der beiden hier gemessenen Formen des Beta-Amyloids berechnet, das Verhältnis wurde teilweise mit den Einzelmessungen verglichen, teilweise auch die Kombination mit einem zusätzlichen Parameter wie dem Tau-Protein untersucht [77; 87; 158; 185; 277-280; 348].

Die Ratio von Beta-Amyloid (1-40/1-42) konnte eine Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten [185; 280] im Vergleich mit der alleinigen Messung von Beta-Amyloid (1-42) erbringen, die Kombination mit Tau führte zu einer Erhöhung der Sensitivitäten und Spezifitäten.

Es wurden in der vorliegenden Arbeit die Parameter nicht nach einer bestimmten Formel, wie in anderen Studien kombiniert, sondern dies wurde mit Hilfe der Diskriminanzanalyse durchgeführt (s. dort). Die Kombination führte zu einer Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten, die Diskussion dieser findet im Teil „Diskriminanzanalyse“ statt.

Der Vergleich ist nur eingeschränkt möglich, da die Patientenzahlen in der vorliegenden Studie bei den Beta-Amyloid-Assays deutlich kleiner sind als die mit dem INNOGENETICS gemessenen.

Ferner wurde die Gruppe Depression nur mit dem Kit von INNOGENETICS untersucht und kann für Vergleiche der Beta-Amyloid (40) bzw. (42)-Werte bzw. deren Ratio (gemessen mit The Genetics Company, Zürich) nicht herangezogen werden.

Bei der Unterscheidung der AD von den anderen Gruppen schneidet das Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) beim Vergleich der Ergebnisse aus den Einzelwertanalysen besser als die anderen gemessenen Beta-Amyloid-Formen ab. Insofern kann hier eine Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten im Gegensatz zu anderen Studien [185; 280] durch die Erstellung einer Beta-Amyloid-Ratio nicht bestätigt werden. Wobei dieses Ergebnis in Übereinstimmung mit einer Studie von Lewczuk et al. [185] ist, der zwar eine leichte, jedoch keine signifikante Verbesserung hierdurch erreichen konnte. Die Sensitivität ist deutlich höher bei der Messung des Beta-Amyloids (1-42) (INNOGENETICS), die Spezifität, bis auf gleiche Werte mit der Ratio (1-40/1-42), ist ebenfalls höher.

Die besten Ergebnisse wurden ebenfalls bei Kanai et al. [158] durch eine Kombination der Beta-Amyloid-Ratio (1-40/1-42) x Tau (AD-Index) bei erneuter Messung nach 19 Monaten mit einer Steigerung der Sensitivität erreicht.

Eine erneute Berechnung mit zusätzlichen Patienten der Studie von Kanai et al. [158] führte zu einer Veränderung des cut-offs mit Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten.
Durch Shoji et al. [279] wurde die Abhängigkeit der Werte vom MMSE untersucht, um eine Anwendung der Beta-Amyloid-Ratio in Kombination mit Tau zur Früherkennung der AD zu ermöglichen. Die beste Sensitivität wurde bei MMSE-Werten von 10-20 erreicht, der Wert der leichteren Stadien mit Werten über 20 Punkten erreichte eine Sensitivität von über 80%. Dies zeigt, dass der AD-Index zur Früherkennung der AD anwendbar ist [279].
Die Aufgliederung des Beta-Amyloids in seine verschieden langen Formen erbrachte in der Studie von Wiltfang et al. [348] ebenso eine Verbesserung der Unterscheidung zwischen AD-Patienten und Kontrollen.
Die Messung der Ratios des Beta-Amyloids sollte an einer grösseren Patientenzahl vorgenommen werden, dies würde eine mögliche Verbesserung der Ergebnisse vielleicht mit sich bringen.

4.1.3.5 MCI

Die Assays, inklusive die Berechnungen der Ratios stimmen bezüglich der Gruppenunterschiede miteinander überein. Das Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) trägt mit etwas höherem Signifikanzniveau als das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) und die Ratios zur Unterscheidung der MCI- von der AD-Gruppe bei, die Unterscheidung der MCI- von der VD-Gruppe findet auf dem gleichen Signifikanzniveau statt.
Die Sensitivitäten und Spezifitäten unterscheiden sich hier deutlich zugunsten der Messungen mit dem Kit von The Genetics Company, Zürich.
Das Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) trägt mit fast 10-20% niedrigeren Werten bei der Sensitivität und Spezifität deutlich schlechter zu Unterscheidung des MCI von allen anderen Gruppen bei. Die Ratios schneiden mit etwas besseren Spezifitäten aber gleichen Sensitivitäten etwas besser als das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich) ab.

Mehrere Studien beschrieben den Nutzen der Biomarker bei Patienten, die ein MCI hatten und sich in einem Zeitraum von maximal zwei Jahren zu einer AD verschlechterten.

Die Ergebnisse der Sensitivitäten und Spezifitäten aufgrund des niedrigen Beta-Amyloids (1-42) (und/oder niedrigen Tau-Proteins) glichen denjenigen der Patienten mit einer klinisch manifesten AD [11; 12; 15; 18; 95; 110; 117; 140; 182; 251].

90% der MCI-Patienten, die eine AD entwickelten, wiesen niedrige Beta-Amyloid- und hohe Tau-Werte auf, während dies nur bei 10% der Fälle mit stabiler MCI festgestellt werden konnte [251].

Bei älteren Patienten, die klinisch gesund waren, jedoch innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren eine AD entwickelten, wurden niedrigere Beta-Amyloid (1-42)-, jedoch normale Beta-Amyloid (1-40)-Werte gefunden, als bei denen, die klinisch gesund blieben [294]. Eine niedrige Beta-Amyloid (1-42/40)-Ratio wurde bei gesunden Personen, die im weiteren Verlauf ein MCI oder eine Demenz entwickelten, festgestellt [97; 332]

Im Gegensatz zu diesen Studien konnte in einer anderen Untersuchung in der auch die Kontrollgruppe longitudinal auf die mögliche Entwicklung einer AD mituntersucht worden war, nur für das Tau-Protein und nicht für das Beta-Amyloid (1-42) für die MCI-Patienten eine Erhöhung der Vorhersagewahrscheinlichkeit gefunden werden [196]. Es muss allerdings hinterfragt werden, ob die durchgeführte weitere Untersuchung der Kontrollgruppe zum Ausschluss einer möglichen Entwicklung einer AD in dieser Studie im Gegensatz zu anderen Studien einen so grossen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben kann. Der Einfluss der AD-Konversionsrate der durchschnittlich siebzigjährigen Kontrollgruppe dürfte wahrscheinlich nur einen sehr geringen Effekt auf die Untersuchungsergebnisse haben.

Kein signifikanter Unterschied, jedoch eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Werten, war in einer anderen Studie ersichtlich [355].

In der oben schon diskutierten Studie von Jensen et al. [149] wurden erhöhte Beta-Amyloid (1-42)-Werte bei Patienten mit MCI verglichen mit der Kontrollgruppe gefunden, während kein Unterschied der Gruppen für das Beta-Amyloid (1-40) ausgemacht werden konnte. Es wurde allerdings keine Aussage darüber gemacht, inwieweit ein Übergang in eine AD im weiteren Zeitverlauf stattfand oder nicht.

Die Einzelwerte differieren erheblich zwischen den Messungen mit den verschiedenen Assays. Als Folge ergeben sich deutliche Unterschiede in den festgelegten cut-off-Werten bei den Beta-Amyloid (The Genetics-Company, Zürich)- und INNOGENETICS- Messungen. Inwieweit ein direkter Vergleich der Einzelwerte aufgrund der Verwendung verschiedener Antikörper möglich ist, bleibt fraglich.
Die sich deutlicher unterscheidenden Einzelwerte beim Beta-Amyloid-Kit (The Genetics Company, Zürich) haben zu einer Erhöhung der Sensitivitäten und Spezifitäten beigetragen.

Es zeigt sich in den Studien, dass eine Erniedrigung des Beta-Amyloids der Entwicklung einer AD vorausgeht, bzw. eine Vorhersage erlaubt, dass Patienten mit dieser Proteinkonstellation eine AD entwickeln werden. In unserer Untersuchung konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe ausgemacht werden. Allerdings war eine longitudinale Untersuchung zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht möglich, dies wird aber Gegenstand weiterer Forschung sein. Es sollte insofern nicht voreilig der Schluss gezogen werden, dass die hier gemessenen Patienten mit einem MCI keine AD entwickeln werden. Die obigen Studien untersuchten meistens Patienten, die im weiteren Verlauf eine AD bekamen.

4.1.3.6 VDGD

Die Assays, auch die Berechnungen der Ratios bezüglich der Gruppenunterschiede stimmen miteinander überein. Das Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) schneidet bei den Sensitivitäten mit dem höchsten Wert ab, während bei den Spezifitäten die Ratio 40/42 den besten Wert aufweist. Insgesamt liegen jedoch bei allen Parametern die Ergebnisse deutlich unter den vorgeschlagenen 80% für die Sensitivitäten und Spezifitäten eines idealen Biomarkers.

Leicht erniedrigte Beta-Amyloid (1-42)-Werte wurden bei manchen Patienten mit vaskulären Demenzen gefunden [12; 220; 290].

In beiden Assays wurden gleiche Gruppenunterschiede im Mann-Whitney-Test gefunden. Die Einzelwerte unterscheiden sich jedoch erheblich, dies zeigt sich folglich im cut-off-Wert, der bei der Beta-Amyloid-Messung mit dem Assay von Beta-Amyloid fast doppelt so hoch berechnet worden war.

Wie oben schon erwähnt, haben viele Patienten mit einer vaskulären Demenz AD-Anteile. Dies könnte auch beim Beta-Amyloid erklären, warum eine Unterscheidung zwischen AD und einer vaskulären Demenz nicht möglich ist.

4.1.3.7 Depressionen

Normale Werte für das Beta-Amyloid bei Depressionen, also mit den Kontrollgruppen vergleichbare und somit unter den AD-Ergebnissen liegenden Werte, wurden bei verschiedenen Studien herausgearbeitet [12; 290].

Vergleichbare Ergebnisse der Depressions- mit der AD-Gruppe wurden ebenfalls gefunden, allerdings wurde dabei das gesamte Beta-Amyloid (1-42) + Beta-Amyloid (1-40) gemessen [123]. Bei einer wie im Artikel angegeben 10-20-fachen Menge des Beta-Amyloids (1-40) und, wie oben schon ausgeführt, einer in den meisten Studien nicht zu beobachtenden Änderung dieser kürzeren Beta-Amyloid-Form bei der AD, dürfte dieses Ergebnis nun auch nicht verwundern.

In nur einer Studie wurden bei der Depressionsgruppe signifikant höhere Beta-Amyloid (1-42)-Werte als bei den Kontrollen gemessen und niedrigere Werte im Vergleich mit der AD-Gruppe [149]. Dies steht im Widerspruch zu anderen Untersuchungen. Die niedrigeren Werte der AD-Gruppe stimmen zwar im Vergleich mit den Kontrollgruppen mit manchen Studien überein, in denen die Kontrollen depressive Patienten beeinhalteten. Jedoch war nur ein Teil dieser

Kontrollgruppen depressiv und nicht alle. Die versuchte Bestätigung einer weiteren Übereinstimmung mit einer anderen Studie [314] ist nicht klar. In dieser Studie werden als Kontrollen Patienten mit ALS, MS, zerebrovaskuläre Störungen usw. verwendet, diese sollten laut dem Autor der oben diskutierten Depressionsgruppe entsprechen. Inwieweit dies zulässig ist, sollte überlegt werden.

Unabhängig von der konkreten Zusammensetzung der jeweiligen Depressionsgruppe hat die Mehrzahl der Untersuchungen keine Änderung der Beta-Amyloid-Werte bei Depressionen im Vergleich mit den Kontrollen zeigen können. Dies könnte somit als eine Hilfe bei der Differenzierung einer AD von einer Depression genutzt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen somit die veröffentlichten Studien, in denen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollen und den depressiven Patienten gefunden wurde.

Der signifikante Unterschied zur VDGD-Gruppe ist ebenfalls nachvollziehbar, wenn die oft anzutreffende Komorbidität der VD mit der AD bedacht wird. Eine Unterscheidung wäre hier besonders wichtig, da bei Patienten mit einer VD Depressionen weitaus häufiger beobachtet werden als bei denen mit einer AD [222].

Kein Unterschied konnte zur MCI-Gruppe ausgemacht werden. Dies überrascht ein wenig, denn die meisten oben diskutierten Studien gehen von einer Abnahme des Beta-Amyloids (1-42) beim MCI aus. Eine Konstellation, bei der die Gesamtheit unserer Patienten das klinische Bild einer stabilen MCI zeigten, und deshalb die Werte im Vergleich zu den Kontrollen oder zu den Depressionen nicht signifikant verschieden waren, wie von Riemenschneider et al. gezeigt [251], ist wenig wahrscheinlich.

Es könnte sein, dass ein paar der als MCI gestuften Patienten falsch positiv in diese Gruppe eingeordnet worden waren und vielleicht die kognitive Einschränkung auf die bei Depressionen oft anzutreffende Pseudodemenz zurückgeht. Dies könnte allerdings zu einem kleinen Teil die mit den Depressionen zu vergleichenden Werte erklären. Ferner ist diese Möglichkeit in Anbetracht der Diagnosefindung durch Spezialisten der Gedächtnisambulanz wenig wahrscheinlich.

4.1.3.8 Kontrollgruppe

Die Diskussion findet auf den obigen Seiten statt.

4.1.3.9 Einfluss des mehrfachen Auftauens und Einfrierens der Proben auf die Messwerte

Mehrfaches Auftauen und wieder Einfrieren des Liquors nimmt keinen Einfluss auf die Messwerte des Beta-Amyloids [292].

4.1.3.10 Einfluss des verwendeten Materials auf die Beta-Amyloid-Werte

Der Liquor sollte nicht in Glas- oder Polystyrene-Behältern gesammelt werden, sondern, wie auch in dieser Arbeit verwendet, in Polypropylengefäßen, da ansonsten eine Verminderung der Beta-Amyloid-Werte von bis zu 36% beobachtet werden kann [10].
In Studien, in denen dies nicht beachtet wurde, sind die Ergebnisse insofern nicht direkt vergleichbar.

4.1.4 S100B

4.1.4.1 Allgemeine Betrachtungen

Die Gruppen waren alle normalverteilt.
Es wurde anschliessend trotzdem der nichtparametrische Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt, der eine Signifikanz auf 5%-Niveau zwischen den Gruppen zeigte.

4.1.4.2 Altersabhängigkeit

In einigen Studien konnten weder bei der AD- noch bei der Kontrollgruppe eine Altersabhängigkeit aufgezeigt werden [23; 238; 245], bei Green et al. [99] fand sich keine Abhängigkeit vom Erkrankungsalter. Ein Ansteigen der Werte mit dem Lebensalter bei nicht-dementen Patienten wurde bei van Engelen et al. [328], als auch bei Nygaard et al. [228] beobachtet. Die Ergebnisse in den Studien sind also durchaus uneinheitlich und widersprechen sich teilweise.
Bei Petzold et al. [245] und Green et al. [99] wurde keine Abhängigkeit von der Demenzschwere, bei Peskind et al. [238] wiederum eine positive Korrelation zwischen den Ergebnissen des MMSE und den S100b-Werten gefunden.

4.1.4.3 S100b-Werte bei anderen Erkrankungen

Das S100b-Protein wird in erhöhter Konzentration bei vielen Erkrankungen gefunden. Eine Erhöhung der Liquorwerte kann ebenfalls bei frontotemporaler Demenz [99; 245], der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung [29; 102; 150; 226; 232; 234], Depressionen [96], zerebrovaskulären Insulten [131; 179; 237; 284] und malignen, viralen und entzündlichen Erkrankungen des ZNS beobachtet werden [101; 205; 227; 284].
Wenn sich diese Messungen auch in den verwendeten Methoden unterscheiden, so wird deutlich, dass S100b als nicht spezifisch für eine Erkrankung betrachtet werden kann.

4.1.4.4 AD, MCI, VDGD, Kontrollen und Depressionen im Vergleich

Die hier gefundenen erhöhten Werte des S100b bei der AD im Vergleich mit den Kontrollen stimmen mit den meisten Studien überein [99; 131].
In einer Studie konnte beim Vergleich aller AD-Patienten mit den Kontrollen kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden [238]. Lediglich die Patienten, die sich im Anfangsstadium (mild and moderate stage of AD) befanden, unterschieden sich signifikant von den Kontrollen durch die erhöhten S100b-Werte. Es konnte eine positive Korrelation der S100b-Werte mit dem MMSE gefunden werden. Erklärt werden könnte dies mit der deutlich grösseren AD-Gruppe und der grossen Spannweite im MMSE der AD-Gruppe. Das S100b könnte somit als frühzeitig in Erscheinung tretendes, die Krankheit verursachendes Agens betrachtet werden.

Die erhöhten Werte des S100b bei der AD befinden sich in Übereinstimmung mit neuropathologischen Studien, die die Rolle der aktivierten Astrozyten [105; 113] und dem aus diesen stammenden S100b [113], das an der Entstehung der neuritischen Plaques beteiligt ist, betonen. Die aktivierten Astrozyten, die S100b produzieren, sind in den diffusen und neuritischen Plaques zu finden, die typisch für die AD sind [195]. Die vermehrte Produktion von S100b korreliert hierbei mit der Dichte der dystrophen Neuriten in den Plaques [216].

Das S100b besitzt auch durchaus positive Funktionen, wie eine Rolle bei der Differenzierung und beim Wachstum verschiedener Nervenzellen, wie diesen Astrozyten [274]. Dies könnte auch auf eine Hilfsfunktion des S100bs bei der Reparatur von geschädigten Nervenzellen, z. Bsp. nach einem Schlaganfall, hindeuten und die hohen Werte hierbei erklären.
Die lebenslang chronisch erhöhten S100b-Werte bei Patienten mit Down-Syndrom und die hohe Prävalenz der AD bei diesen [263; 349], lassen jedoch den Schluss zu, dass dies als deutlicher Risikofaktor für die Entstehung einer AD zu werten ist, erhöhte Werte des S100bs der AD sogar vorausgehen [104].

Es wird also deutlich, dass ein und dasselbe Protein in verschiedenen Konzentrationen sowohl neurotrophe als auch neurotoxische Eigenschaften aufweisen kann.

Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Stadien der AD wurde bei unseren Patienten nicht vorgenommen, insofern kann hierzu keine Aussage gemacht werden.
Die Erhöhung bei den AD-Patienten könnte die oben gemachten Aussagen einer Überexpression des S100b mit anschliessender oder begleitender AD unterstützen.
Eine Unterscheidung der anderen Gruppen untereinander war allerdings nicht möglich, was die Unspezifität des S100b zeigt. Es könnte zur Unterscheidung von AD-Patienten und Kontrollen dienen.

In einer anderen Studie war das S100b bei 2 von 10 AD-Patienten pathologisch erhöht [227].
Beim Vergleich von frontotemporaler Demenz und AD bei Green et al. [99] mit Kontrollen konnte bei beiden Demenzgruppen eine signifikante Erhöhung des S100b gefunden werden. Die Erhöhung war allerdings deutlicher bei den FTD-Patienten als bei den AD-Patienten (60% der Pat. erhöht bei FTD vs. 25% bei AD).
In der Studie von Petzold et al. [245], in der das S100b im Liquor bei AD- und FTD-Patienten gemessen wurde, konnten ebenfalls signifikant höhere Werte im Vergleich mit Kontrollen gefunden werden. Die beiden ersten Gruppen unterschieden sich jedoch nicht untereinander. Der neuronale Untergang, der durch Messungen des Hirnvolumens dargestellt wurde, korrelierte negativ mit den S100b-Werten bei den AD-Patienten.
Bei unseren VDGD-Patienten waren zwar höhere Werte als bei den MCI-Patienten, Depressionen und Kontrollen zu finden, eine signifikante Unterscheidung war jedoch nicht möglich. Dass diese Gruppe sich auch nicht von der AD unterscheiden lässt und mit ihren S100b-Konzentrationen nahe bei denen der AD liegt, spricht wieder für die häufig anzutreffende Komorbidität beider Erkrankungen. Die fehlende Unterscheidung der VDGD- und der Depressionsgruppe könnte auch auf die häufige Komorbidität der beiden Erkrankungen hinweisen.
Erhöhte Werte könnten auch ein Hinweis für Mikroinfarkte sein, wie sie bei der VDGD vorkommen, über deren Entstehungszeitpunkt allerdings keine Aussage gemacht werden kann. Es sollte daran gedacht werden, dass die Mikroinfarkte im

Rahmen der vaskulären Demenz und deren Zeitpunkt auf die Werte der S100b-Konzentrationen einen Einfluss haben können.

Bei allen Patienten bzw. bei den Kontrollen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, sind keine in den letzten Monaten abgelaufenenen zerebrovaskulären Infarkte bekannt. Auf das fehlende Vorhandensein dieser wurde aus den oben genannten Gründen geachtet [99].

Depressionen, die mit ihrem teilweise gleichzeitig auftretenden pseudodementen Bild eine wichtige Differentialdiagnose darstellen, zeichnen sich ebenfalls durch sogar noch niedrigere Werte als die der Kontrollen ab. Weshalb die Konzentrationen bei den depressiven Patienten niedriger als die der Kontrollen sind, bleibt unklar, die unterschiedliche und um mehr als ein Drittel kleinere Gruppengrösse könnte hier einen Einfluß gehabt haben. Die Angaben stehen im Gegensatz zu einer Studie, bei der bei den depressiven Patienten erhöhte S100b-Werte und bei den Kontrollpersonen signifikant darunter liegende Werte gefunden worden waren [96]. Die kleine Anzahl der gemessenen Patienten und Kontrollen sollte jedoch berücksichtigt werden, eine klare Aussage lässt sich hier nicht machen.

Veränderungen der Serotoninkonzentrationen werden bei Depressionen diskutiert.

Wenn S100b Einfluss auf die Regeneration und das Wachstum von serotonergen Neuronen hat [345], und S100b von Astrozyten freigesetzt wird, nachdem 5HT1A-Rezeptoren durch Serotonin aktiviert wurden [344-346], könnten die veränderten Konzentrationen bei Depressionen auf eine Einflussnahme des S100b auf das serotonerge System oder Serotoninrezeptoren bei diesen Erkrankungen hinweisen.

Bei Patienten, die impulsiv-aggressive Verhaltensweisen zeigten oder bei denen suizidales Verhalten bekannt war, konnte eine erniedrigte Serotoninaktivität gezeigt werden [193]. Inwiefern dies bei unserer Depressionsgruppe vorlag und ob bei einer Gruppengrösse von 23 Patienten auf einen etwaigen Einfluss auf die S100b-Konzentration bei diesen geschlossen werden kann, ist als eine interessante Möglichkeit anzusehen, soll jedoch aufgrund mangelnder Informationen und des zu spekulativen Gedankenganges hier nicht diskutiert werden.

Die nahestehendste Erklärung für die etwa gleichen Werte der Depressionen und den Kontrollen könnte die sein, dass der Pathomechanismus bei der AD mit der einhergenden Neurodegeneration die hohen Werte des S100bs ausmacht. Bei Depressionen fehlt dieser deutliche Untergang von Nervenzellen.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem S100b zwar eine Unterscheidung der AD von den Kontrollen/Depressionen möglich ist, die Daten in der vorliegenden Arbeit jedoch zeigen, dass eine Unterscheidung der Gruppen untereinander mit den obigen Parametern besser möglich ist.

4.1.4.5 Einfluss des mehrfachen Auftauens und Einfrierens der Proben auf die Messwerte

Das mehrfache Aufauen und Einfrieren hatte keinen Einfluss auf die Werte des S100b

4.1.4.6 Einfluss des verwendeten Materials auf die S100b-Werte

Es liegen keine Angaben zum Einfluss des verwendeten Materials in der Literatur vor.

4.2 Vergleich der Parameter der Einzelwertanalyse

Die Idealvorstellung, wie die Sensitivitäten und Spezifitäten eines idealen Biomarkers mit Werten von jeweils über 80% auszusehen haben [320], konnte in dieser Arbeit nicht bei allen Parametern umgesetzt werden.
Die AD konnte mit Hilfe des Tau-Proteins von allen anderen Gruppen am besten unterschieden werden. Die Spezifität mit knapp 91% entspricht den obigen Vorschlägen wie ein idealer Biomarker beschaffen sein sollte, die Sensitivität liegt jedoch deutlich darunter. Geht man davon aus, dass durch eine klinische Diagnose unspezifisch Demenzen zu einem hohen Prozentsatz erkannt werden können, könnte die berechnete Spezifität dem untersuchenden Arzt differentialdiagnostisch den richtigen Weg weisen.

Beim MCI stellte sich die Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)x10-Ratio (The Genetics Company, Zürich) als bester Parameter heraus. Die Sensitivitäten liegen hier unter den oben genannten 80%. Bei einer Erkrankung wie dem MCI, das mehr als Symptomenkomplex denn als eigenständige Krankheitsentität gilt, sollten beide Werte mehr als bei den anderen hier untersuchten Krankheiten im oberen Bereich liegen. Ein diskretes MCI zu erfassen bzw. vom normalen kognitiven Alterungsprozess mit seinen dem intellektuellen und Intelligenzniveau unterworfenen Nuancen abgrenzen zu können, fordert ein unterstütztes diagnostisches Vorgehen.

Die Gruppe der vaskulären und gemischten Demenzen konnte mit Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) von allen anderen Gruppen am besten unterschieden werden. Die Sensitivität und Spezifität kann allerdings als nicht ausreichend betrachtet werden. Niedrige Werte ergeben sich natürlich auch aus der Vergleichsgruppeneinteilung, die auch die der VDGD nahestehende umfasst bzw. diese mitenthält.

Depressionen können mit dem Phospho-Tau am besten von allen anderen Krankheiten unterschieden werden. Die zu kleine Gruppengrösse lässt jedoch eine wenn überhaupt nur richtungsweisende Diagnose zu.

Es kann somit festgestellt werden, dass eine Analyse mit einem einzelnen Parameter unbefriedigende Ergebnisse liefert und der Wunsch nach einem einzelnen prägnanten Biomarker nicht erfüllt werden kann. Die Komorbiditäten unter den dementiellen Krankheiten und die Heterogenität der oft unspezifischen neuropathologischen Veränderungen lassen dies nicht zu. Eine Kombination der Biomarker wurde deshalb durchgeführt.

4.3 Kombination der verschiedenen Parameter durch die multivariate Diskriminanzanalyse

Es wurden in die Analyse nur diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen alle Parameter gemessen worden waren. Das Phospho-Tau wurde nur bei manchen Patienten aufgrund des nicht ausreichenden Vorhandenseins an Probenmaterial (Liquor) gemessen. Die Depressionsgruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die Brechnungen mit aufgenommen. Die Anzahl insgesamt analysierter Proben hätte sich bei Aufnahme dieses Parameters zu stark reduziert, um noch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Aufgrund des oben Beschriebenen wäre dieser Parameter ein interessanter Marker in der Kombinationsuntersuchung gewesen, dies muss jedoch Gegenstand einer weiteren Studie sein, die geplant ist.

Die Parameter, die während der Diskriminanzanalyse durch eine stufenweise Abschätzung ihrer Bedeutung bei der Berechnung optimaler Sensitivitäten und Spezifitäten ausgewählt worden waren, sind das Tau-Protein, Alter, Beta-Amyloid (1-40) und die Beta-Amyloid-Ratio (1-42)/(1-40)x10.
Mit diesen vier Parametern, die sowohl Biomarker als auch den sich aus der Patientenauswahl ergebenden Faktor des Alters umfassen, konnten die besten Ergebnisse erreicht werden.
Die Kombination aus den Parametern ist nicht neu, die Kombination dieser mittels einer multivariaten Diskriminanzanalyse wurde jedoch nicht oft durchgeführt.
Verschiedene Diskriminanzmethoden wurden verwendet, um die besten Sensitivitäten und Spezifitäten zu errechnen, wie z. Bsp. die Quadrantenberechnung anhand von cut-offs, verschiedene Multiplikationsverfahren von Tau mal Beta-Amyloid-Ratio usw. Die Vielfalt der Methoden macht einen direkten Vergleich der Werte schwierig.
Die Kombination aus Tau und Beta-Amyloid war die meist untersuchte Kombination in den bisherigen Veröffentlichungen.
Die Sensitivitäten und Spezifitäten, AD von Kontrollen abzugrenzen, konnten hierdurch verbessert werden und lagen z. Bsp. bei den Untersuchungen [9; 12; 127; 162; 217; 253; 261; 288; 290; 308; 334] mit den beiden am häufigsten

verwendeten Kits [40; 334] für die Kombination aus Tau und Beta-Amyloid bei 89% und 90% (Übersicht bei Blennow et al. [37]).
In Studien, die andere Kits verwendeten, konnten durch Kombination dieser beiden Parameter, bzw. unter Zuhilfenahme der Ratio der Beta-Amyloid-Unterformen, ebenso verbesserte Sensitivitäten und Spezifitäten gefunden werden [90; 158; 185; 279; 280].
Es wurden verschiedene Konstellationen der Parameter veröffentlicht, Tau wurde z. Bsp. mit der Beta-Amyloid-Ratio kombiniert und die verschiedenen Formen des Phospho-Taus hinzugenommen, was im Vergleich mit den Einzelwerten auch hier zu verbesserten Ergebnissen führte [87; 158; 185; 277-280; 348].
Betrachtet man allerdings die Ergebnisse, wenn die AD von anderen Demenzen abgegrenzt werden soll, so sind diese oft deutlich schlechter, als bei der reinen Auswertung von AD gegenüber Kontrollen. Dies ist u.a dadurch begründet, das bei Erweiterung des Krankheitsspektrums bei den Vergleichsgruppen nicht immer eine klare klinische bzw. neuropathologische Einordnung gelingt und es zumeist zu Überlappungen bei den Krankheitsentitäten kommen kann. So ist es möglich, daß zum einen Patienten mit klinisch klassifizierter AD bei postmortem durchgeführten neuropathologischen Untersuchungen keine für AD typischen neuropathologischen Veränderungen zeigten, als auch zum anderen Patienten mit klinisch rein vaskulärem Bild bei einer Autopsie „neurofibrillary tangles“ und senile Plaques aufwiesen und somit letztendlich als AD-Patienten eingeordet wurden. Eine AD konnte bei 40-80% der Patienten mit vaskulärer Demenz in neuropathologischen Studien gefunden werden [146; 170]. Bei nur knapp über einem Drittel der Demenzpatienten, die bei einem Gesundheitsregister untersucht worden waren, wurde eine reine AD neuropathologisch festgestellt [187]. Dies resultiert in deutlich niedrigeren Sensitivitäten und Spezifitäten im Vergleich mit Studien, die nur nichtdemente Patienten als Kontrollen untersuchten.
Mehrere Studien, die als Vergleichsgruppen Patienten mit anderen Demenzen untersucht hatten, bezeugen dies.
Galasko et al. zeigte, daß von 74 Patienten 26 ein AD-ähnliches-Profil [90] besassen, die Spezifität sank beim Vergleich von AD mit vaskulären Demenzen hauptsächlich wegen der hohen Tau-Werte bei diesen Patienten auf 48% [11].
In einer Studie von Kanai et al. konnte die AD von nichtdementen Kontrollen und einer Vergleichsgruppe, in der ein Viertel der Patienten eine vaskuläre Demenz

aufwiesen (die allerdings auch Patienten mit einer CJD beeinhaltete), mit dem AD-Index (Tau x Beta-Amyloid (1-40)/(1-42)) mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 83% abgegrenzt werden [158].
In manchen Studien, die Beta-Amyloid-Ratios und das Tau miteinander kombinieren, wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet, indem, wie bei unserer Arbeit, die AD-Gruppe mit allen anderen Gruppen und nicht nur mit nichtdementen Patienten verglichen wurde. Durch Kombination von Tau mit der Beta-Amyloid-Ratio konnte bei Shoji et al. [278; 279] eine Sensitivität und Spezifität von 81% bzw. 87% erreicht werden.
Die unterschiedlichen Kombinationen der einzelnen Parameter miteinander ergeben wiederum unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten, die alle besser als die Beta-Amyloid- und Tau-Einzelparameteranalyse oder die einfache Kombination der beiden Parameter waren [65; 129; 158; 185; 207; 280].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Einzelwertanalyse mit denen der Diskriminanzanalyse verglichen und auf eine Darstellung von anderen Kombinationsmöglichkeiten verzichtet.
Mit Hilfe der Diskriminanzanalyse werden die Parameter heraussortiert und miteinander kombiniert, die die besten Ergebnisse liefern. Insofern erschien es nicht sinnvoll, andere Indices und Kombinationsmöglichkeiten zu versuchen. Zudem stand zu Anfang die Frage, welche der Parameter denn nun die meiste Information zur Unterscheidung der einzelnen Gruppen beitragen.
Die durch die Diskriminanzanalyse erfolgte Ermittlung der Parameter (Tau, Alter, Beta-Amyloid (1-40) und die Ratio aus Beta-Amyloid (42/40)x10) bestätigt teils die oben genannten Untersuchungen, indem altbekannte Biomarker wie das Tau-Protein und das Beta-Amyloid bzw. die Ratio der kurzen und langen Form des Beta-Amyloids ausgewählt wurden. Teilweise überrascht sie jedoch durch die Auswahl von z. Bsp. Beta-Amyloid 40, das in der Einzelwertanalyse als gänzlich nutzlos erachtet wurde.

Das Tau-Protein wurde in allen Studien (siehe oben) als einer der Biomarker mit der höchsten Aussagekraft gefunden. Der Pathomechanismus der Alzheimerdemenz mit Neurofibrillen aus hyperaggregiertem Tau, und die Tatsache, dass Tau bei den unterschiedlichsten Ursachen von Zelluntergängen,

u.a. bei vielen Studien zur AD als erhöht gefunden wurde, lassen dies als recht plausibel erscheinen.

Die Ratio Beta-Amyloid (42/40)x10) oder ihr umgekehrtes Korrelat Beta-Amyloid (40/42) wurden - wenn auch weniger - in allen veröffentlichten Studien als hilfreich bei der Unterscheidung der AD von den Kontrollgruppen gefunden [87; 158; 185; 277-280; 348]. Dies leuchtet aufgrund der neuropathologischen Funde ein, die eine Beteiligung des Beta-Amyloids (1-42) an der AD in Form von Amyloid-Plaques bzw. eine Verschiebung des Verhältnisses der kürzeren und längeren Form bei der Krankheitsentstehung zeigten.
Anders hingegen ist die Situation beim Beta-Amyloid (1-40). Nahezu alle Studien zeigen keine Unterschiede des Beta-Amyloids (1-40) bei den einzelnen Gruppen [87; 124; 130; 158; 185; 280; 314]. Es verwundert folglich, dass gerade der Parameter, der sich auch in der Einzelwertanalyse in dieser Arbeit als wenig nutzbringend erwiesen hat, ermittelt wird.
Die Ratio des Beta-Amyloids hingegen, auch ihre Kombination mit dem Tau-Protein, führte zu einer verbesserten Unterscheidung der einzelnen Krankheitsgruppen [87; 158; 185; 277-280; 348].
Das Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS) schnitt im Vergleich der Signifikanzen nur leicht besser ab als das Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich).
Die Ratios schnitten etwas schlechter als die beiden 42-Aminosäure langen Beta-Amyloide ab, hauptsächlich wegen der gering schlechteren Signifikanz bei der Unterscheidung der AD von den Kontrollen. Allerdings kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht auf eine direkt zu erwartende Auswahl durch die Diskriminanzanalyse geschlossen werden. Vielmehr werden in dieser die Parameter ausgewählt, die in ihrer Kombination die beste Berechnung liefern.

Das Alter als entscheidender Faktor zur Unterscheidung der verschiedenen Patientengruppen sollte mit Blick auf die unterschiedlich alten Vergleichsgruppen in dieser Arbeit vorsichtig gewertet werden. Für jede Krankheit sind im allgemeinen Altersgipfel bekannt, es kann also zu jeder Erkrankung ein Alter zugeordnet werden, in dem die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient an einer speziellen Krankheit leidet höher ist als in anderen Alterstufen. Dies lässt sich bei

den differentialdiagnostischen Überlegungen nutzen. Bei anderen Diagnosen und den darauf folgenden Therapien wird ebenso vorgegangen, wie wenn z. Bsp. bei einer Vergrößerung der Prostata bei einem 40-jährigen weniger von einem Karzinom als bei einem 70-jährigen auszugehen ist. Genauso ist eine Demenz vom Alzheimer-Typ bei einem 40-jährigen weniger wahrscheinlich, wie z. Bsp. ein (pseudo)dementielles Syndrom im Rahmen einer Depression. Das Alter eines Patienten fliesst also bei jeder klinischen Diagnose in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit ein.

Die Altersgruppen bei dem hier untersuchten Patientengut unterscheiden sich signifikant voneinander, mit der Ausnahme der AD- und VDGD-Gruppe.

Dies fließt natürlich auch in die Berechnungen ein. Die zwei Patientengruppen mit dem größten Unterschied in dieser Untersuchung sind die AD- und die Kontrollgruppe, eine deutliche Unterscheidung kann also statistisch schon aufgrund dieser Altersdifferenz ausgemacht werden. Es liegt zwar nahe, bei jüngerem Alter nicht an eine Demenz vom Alzheimer-Typ zu denken, jedoch entspricht das Patientenklientel einer Gedächtnissprechstunde altersmässig eher dem der hier untersuchten AD-Gruppe, weshalb dies auch als ein Schwachpunkt der Studie anzusehen ist.

Die Spezifitäten, die nach Kombination der erwähnten Parameter durch die Diskriminanzanalyse berechnet wurden, sind höher als die der Einzelparameteranalyse. Am deutlichsten wird dies bei der Unterscheidung der Kontrollgruppe von den anderen Gruppen, da die Spezifität hier um knapp 40% steigt. Die Spezifität steigt auch deutlich bei der Unterscheidung der VDGD und der MCI von den anderen Gruppen, einzig bei der AD ist nur ein leichter Anstieg zu vermerken, der in Anbetracht des ohnehin schon hohen Wertes jedoch fast seinen Maximalwert von 100% erreicht.

Die Werte für die Spezifität entsprechen also den von der Arbeitsgruppe "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease" [320] vorgeschlagenen 80% Spezifität als Minimalanforderung für einen „idealen Biomarker“.

Die Werte der Sensitivitäten unterscheiden sich ebenfalls von denen der Einzelparameteranalyse, wenn auch die meisten nicht höher berechnet wurden. Die Werte bei der AD und MCI bleiben ungefähr gleich bei ca. 61% bzw. knapp über 70%, die der Kontrollen fallen auf 68% ab, während die Sensitivität bei der

VDGD auf 80% ansteigt. Bei den Sensitivitäten kann also zusammenfassend gesagt werden, dass erstens die Werte ausser bei der VDGD-Gruppe nicht die erwünschten 80% erreichen, und zweitens nur ein deutlicher Abfall bei der Erfassung der Kontrollen zu verzeichnen ist. Meist geht die Sensitivität auf Kosten der Spezifität zurück. Wichtiger ist in diesem Zusammenhang eine hohe Spezifität des Testes. Die Liquorproben wurden nicht als Screening-Untersuchung abgenommen noch dienten sie in dieser Studie dazu, eine latent vorhandene Demenz zu erkennen.

Die meisten Patienten suchen ihren Arzt wegen Gedächtnisproblemen auf, die entweder subjektiv empfunden werden oder von Familienangehörigen geäussert werden. Insofern kommt der Erfassung von Kranken eine eher geringere Bedeutung zu, als vielmehr dem Erkennen von Gesunden, bzw. der richtigen Zuordnung zu einer bestimmten Erkrankung. Dies erfordert eine hohe Spezifität, die bei dieser Studie gegeben ist.

Das Phospho-Tau wurde in die Berechnungen nicht mitaufgenommen. Die Studien zum Phospho-Tau lassen diesen Marker als vielversprechenden Parameter erscheinen, der eine sehr gute Abgrenzung v.a. der AD von den anderen Demenzen erlaubt.

Es kann abschließend gesagt werden, dass sich bei der vorgelegten Arbeit durch Kombination der untersuchten Parameter eine verbesserte Abgrenzung der einzelnen Demenzformen voneinander bzw. gegenüber der Kontrollgruppe erreichen lässt.

Hierbei handelt es sich allerdings um tendentielle Aussagen, welche durch weiterführende Untersuchungen unter Einschluß größerer Patientenzahlen untermauert werden sollten.

5 Zusammenfassung

Die Proteine des cerebrospinalen Liquors können die neuropathologischen Veränderungen des Gehirns widerspiegeln und zur Diagnostik dementieller Erkrankungen verwendet werden. Vorangehende Studien konnten eine differentialdiagnostische Verbesserung durch ELISA-Untersuchungen der Proteine Tau, Phospho-Tau, Beta-Amyloid (1-42 und 1-40) und S100b als Marker neuronaler und astrozytärer Veränderungen zeigen, wenngleich die Messung der Einzelparameter unbefriedigende Ergebnisse erbrachte. Eine Kombination der Parameter erbrachte bessere Ergebnisse, die jedoch oft die Anforderungen eines idealen Biomarkers von Sensitivitäten und Spezifitäten von über 80% nicht erfüllen konnten.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, erstens, die Sensitivität und Spezifität der Biomarker im Liquor bei der Alzheimer Demenz und den anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungsgruppen in der Einzelparameteranalyse zu messen und zweitens, diese mit den Ergebnissen der Kombination der verschiedenen Parameter zu vergleichen um eine mögliche Verbesserung der Ergebnisse herauszufinden. Die Parameter wurden mit der multivariaten Diskriminanzanalyse kombiniert und so die aussagekräftigsten Biomarker herausgefunden. Sowohl in der Einzelparameteranalyse, wie auch bei der Kombination der Parameter, wurden die Gruppenvergleiche durch Vergleich einer Patientengruppe versus alle anderen Gruppen (also demente und nichtdemente Patienten, zusammengefasst in einer Vergleichsgruppe) durchgeführt um ein möglichst realitätsnahes Vorgehen zu bewirken. Hierbei wurden wichtige differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen, wie MCI, vaskuläre und gemischte Demenzen, sowie Depressionen ausgewählt. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mit Patienten, die nichtdementielle neurologische Erkrankungen hatten, miteinbezogen.

Bei der Einzelparameteranalyse wurde für die Alzheimerdemenz mit dem Tau-Protein, für das MCI mit der Beta-Amyloid-Ratio (1-42/1-40), für die VDGD-Gruppe mit dem Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS), für die Depressionsgruppe mit dem Phospho-Tau und für die Abgrenzung der Kontrollgruppe von allen anderen Gruppen mit dem Tau-Protein das beste Ergebnis für die Sensitivität und die Spezifität erzielt. Die Analyse mit einem

einzelnen Parameter lieferte jedoch unbefriedigende Ergebnisse in Bezug auf die Idealvorstellung eines Biomarkers, dass die Sensitivitäten und Spezifitäten über 80% liegen sollten. Eine Kombination der Biomarker wurde deshalb mit Hilfe der multivariaten Diskriminanzanalyse durchgeführt. Aufgrund des begrenzt vorhandenen Liquorvolumens der einzelnen Proben reduzierte sich die Gesamtzahl der Patienten um etwas mehr als die Hälfte, da in die Berechnung nur Patienten aufgenommen werden konnten, bei denen alle Parameter gemessen worden waren. Die Phospho-Tau-Messungen bei den einzelnen Gruppen und die Liquores der Depressionsgruppe konnten aus diesem Grund nicht in die Diskriminanzanalyse aufgenommen werden, was Gegenstand einer weiteren Studie sein sollte. Das Alter floss in die Berechnungen mit ein, weshalb etwaige Altersunterschiede und die hieraus entstehenden möglichen Änderungen der Biomarkerprofile berücksichtigt wurden.

Die Parameter mit der höchsten Aussagekraft in ihrer Kombination waren das Tau-Protein, Beta-Amyloid (1-40), die Ratio (1-42/40x10) und das Alter.

Es zeigte sich bei den Sensitivitäten im Vergleich mit der Einzelparameteranalyse eine leichte Verbesserung, die erwünschten 80% konnten jedoch nur in der VDGD-Gruppe erreicht werden. Die Sensitivität ist in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung, da die Tests keinen Screeningcharakter haben, sondern eine Verbesserung der diagnostischen Zuordnung ermöglichen sollten.

Die Kombination der Parameter ergab eine deutliche Verbesserung der Spezifität der Abgrenzung einer Gruppe von den anderen differentialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen. Hierbei konnte durchweg eine Steigerung auf über 80% erreicht werden.

Es zeigte sich somit eine Verbesserung der differentialdiagnostischen Zuordnung durch Kombination der oben ausgewählten Parameter. Die geringen Fallgrößen und der aufgrund der mangelnden Liquorvolumenproben notwendig gewordene Ausschluss der Depressionsgruppe und des Phospho-Taus in der Diskriminanzanalyse lassen jedoch nur eine tendentielle Aussage zu. Die Ergebnisse geben jedoch einen hoffnungsvollen und richtungsweisenden Ansatz in der Verbesserung der differentialdiagnostischen Möglichkeiten dementieller Erkrankungen, um mit einer größeren Fallzahl an Patienten genauere Aussagen treffen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I: Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol 1998;55:1226-1232.

2. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B: Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. J Am Geriatr Soc 1998;46:444-452.

3. Akiskal HS, Angst J, Birmaher B, Brieger P, Dietrich DE, Ehrt U, Emrich HM, Grunze H, Körner-Uebel J, Kronmüller KT, Langer B, Möller A, Möller H-J, Mundt CH, Pohl J, Propping P, Rohde A, Schmauß M, Schramm E, Schumacher J: Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen, ed 1. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004.

4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T: The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. Am J Psychiatry 1993;150:1693-1699.

5. Alzheimer A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psych 1907;64:146-148.

6. Amar K, Wilcock G: Vascular dementia. BMJ 1996;312:227-231.

7. American Psychiatric Association WD: American Psychiatric Organisation, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed fourth edition 1994.

8. Andersson C, Blennow K, Almkvist O, Andreasen N, Engfeldt P, Johansson SE, Lindau M, Eriksdotter-Jonhagen M: Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. Neurobiol Aging 2007.

9. Andreasen N, Gottfries J, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidson P, Blennow K, Rosengren L, Blennow K: Evaluation of CSF biomarkers for axonal and neuronal degeneration, gliosis, and beta-amyloid metabolism in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:557-558.

10. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K: Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. Arch Neurol 1999;56:673-680.

11. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K: Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. Neurology 1999;53:1488-1494.

12. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K: Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol 2001;58:373-379.

13. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winblad B, Blennow K: Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurosci Lett 1999;273:5-8.

14. Andreasen N, Vanmechelen E, Van d, V, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S, Raiha I, Sourander L, Winblad B, Blennow K: Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:298-305.

15. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K: Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Acta Neurol Scand Suppl 2003;179:47-51.

16. Arai H: Elevated cerebrospinal fluid Tau-Protein level as a predictor of dementia in memory-impaired patients. Alzheimer`s Research 1997;3:211-213.

17. Arai H, Higuchi S, Sasaki H: Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Gerontology JID - 7601655 1997;43 Suppl 1:2-10.

18. Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, Itoh N, Okamura N, Matsui T, Morikawa Y, Horikawa E, Kohno H, Sasaki H, Imahori K: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. Exp Neurol 2000;166:201-203.

19. Arai H, Morikawa Y, Higuchi M, Matsui T, Clark CM, Miura M, Machida N, Lee VM, Trojanowski JQ, Sasaki H: Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative diseases with distinct tau-related pathology. Biochem Biophys Res Commun 1997;236:262-264.

20. Arai H, Satoh-Nakagawa T, Higuchi M, Morikawa Y, Miura M, Kawakami H, Seki H, Takase S, Sasaki H: No increase in cerebrospinal fluid tau protein levels in patients with vascular dementia. Neurosci Lett 1998;256:174-176.

21. Arai H, Terajima M, Miura M, Higuchi S, Muramatsu T, Machida N, Seiki H, Takase S, Clark CM, Lee VM: Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. Ann Neurol JID - 7707449 1995;38:649-652.

22. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow EM, Hyman BT: Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl) 2002;103:26-35.

23. Aurell A, Rosengren LE, Wikkelso C, Nordberg G, Haglid KG: The S-100 protein in cerebrospinal fluid: a simple ELISA method. J Neurol Sci 1989;89:157-164.

24. Baldwin RC, Simpson S: Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. J Affect Disord 1997;46:163-173.

25. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G: The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. J Affect Disord 1996;36:135-144.

26. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z: The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neural Transm 2006;113:339-345.

27. Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D: Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. Arch Gen Psychiatry 1998;55:1073-1081.

28. Baudier J, Cole RD: Interactions between the microtubule-associated tau proteins and S100b regulate tau phosphorylation by the Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. J Biol Chem 1988;263:5876-5883.

29. Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Richard S, Launay JM, Laplanche JL: 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10:40-46.

30. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, Ruther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J: CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. J Neural Transm 2006;113:1771-1778.

31. Bickel H: Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. Gesundheitswesen 2000;211-218.

32. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF: Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch Neurol 1994;51:1198-1204.

33. Blanchet S, McCormick L, Belleville S, Gely-Nargeot MC, Joanette Y: [Mild cognitive impairments in the elderly: a critical review]. Rev Neurol (Paris) 2002;158:29-39.

34. Bland RC: Epidemiology of affective disorders: a review. Can J Psychiatry 1997;42:367-377.

35. Blazer DG: Dysthymia in community and clinical samples of older adults. Am J Psychiatry 1994;151:1567-1569.

36. Blazer DG: Principles and practice of geriatric psychiatry. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, John Wiley and Sons, 1994.

37. Blennow K: Cerebrospinal Fluid Protein Biomarkers for Alzheimer`s Disease. The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics 2004;1:213-225.

38. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H: Alzheimer's disease. Lancet 2006;368:387-403.

39. Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H: CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. Mol Neurobiol JID - 8900963 2001;24:87-97.

40. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E: Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? Mol Chem Neuropathol 1995;26:231-245.

41. Blennow K, Zetterberg H, Minthon L, Lannfelt L, Strid S, Annas P, Basun H, Andreasen N: Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2007;419:18-22.

42. Blennow K, Hampel H: CSF markers for incipient Alzheimer's disease. The Lancet Neurology 2003;2:605-613.

43. Blomberg M, Jensen M, Basun H, Lannfelt L, Wahlund LO: Increasing cerebrospinal fluid tau levels in a subgroup of Alzheimer patients with apolipoprotein E allele epsilon 4 during 14 months follow-up. Neurosci Lett 1996;214:163-166.

44. Bonaiuto S, Mele M, Galluzzo L, Giannandrea E: Survival and dementia: a 7-year follow-up of an Italian elderly population. Arch Gerontol Geriatr 1995;20:105-113.

45. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL, III: SPECT imaging in dementias. J Nucl Med 2001;42:1131-1133.

46. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ 2002;324:699-702.

47. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS, van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, Blankenstein MA, Scheltens P: Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. Neurology 2007;69:1006-1011.

48. Breteler MM: Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. Neurobiol Aging 2000;21:153-160.

49. Buch K, Riemenschneider M, Bartenstein P, Willoch F, Muller U, Schmolke M, Nolde T, Steinmann C, Guder WG, Kurz A: [Tau protein. A potential biological indicator for early detection of Alzheimer disease]. Nervenarzt 1998;69:379-385.

50. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR: Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Brain Res Rev 2000;33:95-130.

51. Buerger K, Alafuzoff I, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Hampel H: No correlation between CSF tau protein phosphorylated at threonine 181 with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 2007;130:e82.

52. Buerger K, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H, Hampel H: CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 2006;129:3035-3041.

53. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, McCulloch C, Ptok U, Heun R, Andreasen N, DeBernardis J, Kerkman D, Moeller H, Davies P, Hampel H: CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. Neurology 2002;59:627-629.

54. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Arai H, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Padberg F, Faltraco F, Goernitz A, Tapiola T, Rapoport SI, Pirttila T, Moller HJ, Hampel H: Differentiation of geriatric major depression from Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. Am J Psychiatry 2003;160:376-379.

55. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Tapiola T, Arai H, Blennow K, Andreasen N, Hofmann-Kiefer K, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Kohnken R, Padberg F, Pirttila T, Schapiro MB, Rapoport SI, Moller HJ, Davies P, Hampel H: Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. Arch Neurol 2002;59:1267-1272.

56. Buhl L, Bojsen-Moller M: Frequency of Alzheimer's disease in a postmortem study of psychiatric patients. Dan Med Bull 1988;35:288-290.

57. Burger nB, Padberg F, Nolde T, Teipel SJ, Stubner S, Haslinger A, Schwarz MJ, Sunderland T, Arai H, Rapoport SI, Moller HJ, Hampel H: Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls. Neurosci Lett JID - 7600130 1999;277:21-24.

58. Calev A: Assessment of Neuropsychological Functions in Psychiatric Disorders Amer Psychiatric Pub Inc., 1999.

59. Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P: A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:631-651.

60. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, Chang FL, Skinner K, Tasaki C, Jagust WJ: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. Arch Neurol 2000;191-196.

61. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology 1992;42:473-480.

62. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N: Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. Health Technol Assess 2001;5:1-137.

63. Crowther RA, Olesen OF, Smith MJ, Jakes R, Goedert M: Assembly of Alzheimer-like filaments from full-length tau protein. FEBS Lett 1994;337:135-138.

64. Davies L, Wolska B, Hilbich C, Multhaup G, Martins R, Simms G, Beyreuther K, Masters CL: A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease: prevalence in aged brains determined by immunocytochemistry compared with conventional neuropathologic techniques. Neurology 1988;38:1688-1693.

65. De Jong D, Jansen RW, Kremer BP, Verbeek MM: Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:755-758.

66. de Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, Segal S, Rusinek H, Li J, Tsui W, Saint Louis LA, Clark CM, Tarshish C, Li Y, Lair L, Javier E, Rich K, Lesbre P, Mosconi L, Reisberg B, Sadowski M, DeBernadis JF, Kerkman DJ, Hampel H, Wahlund LO, Davies P: Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 2006;27:394-401.

67. de Leon MJ, Segal S, Tarshish CY, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Convit A, Caraos C, Rusinek H, Tsui W, Saint Louis LA, DeBernardis J, Kerkman D, Qadri F, Gary A, Lesbre P, Wisniewski T, Poirier J, Davies P: Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment. Neurosci Lett 2002;333:183-186.

68. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C: The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999;52:1158-1165.

69. Desmond DW: Vascular dementia: a construct in evolution. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1996;8:296-325.

70. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L, Somes GW, Applegate WB: Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. Am J Epidemiol 2001;153:72-78.

71. Dilling H, Mombour W, Schmidt M: Internationale Klassifikation psychischer Störungen., ed Fourth Edition. Bern, Huber, 2004.

72. Donato R: S-100 proteins. Cell Calcium 1986;7:123-145.

73. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1154-1166.

74. Elliot R: The neuropsychological profile in unipolar depression. Trends in Cognitive Sciences 1998;2:447-454.

75. Essen- M, Hagnell O: The frequency and risk of depression within a rural population group in Scania. Acta Psychiatr Scand 1961;37(Suppl 162):28-32.

76. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM: Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. Arch Neurol 2007;64:343-349.

77. Fagan AM, Younkin LH, Morris JC, Fryer JD, Cole TG, Younkin SG, Holtzman DM: Differences in the Abeta40/Abeta42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype. Ann Neurol 2000;48:201-210.

78. Fahrmeir, L., Hamerle A, Tutz G: Multivariate statistische Verfahren. New York, Gruyter, 1996.

79. Farlow M, Ghetti B, Benson MD, Farrow JS, Van Nostrand WE, Wagner SL: Low cerebrospinal-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's disease. Lancet 1992;340:453-454.

80. Folks DG, Ford CV: Principles and Practice of geriatric psychiatry. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, John Wiley and Sons, 1994.

81. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.

82. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998;352:1347-1351.

83. Forsell Y, Winblad B: Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. J Am Geriatr Soc 1998;46:27-30.

84. Forsell Y, Winblad B: Incidence of major depression in a very elderly population. Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:368-372.

85. Forstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R: Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. Psychol Med 1992;22:877-884.

86. Frederickson RC: Astroglia in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1992;13:239-253.

87. Fukuyama R, Mizuno T, Mori S, Nakajima K, Fushiki S, Yanagisawa K: Age-dependent change in the levels of Abeta40 and Abeta42 in cerebrospinal fluid from control subjects, and a decrease in the ratio of Abeta42 to Abeta40 level in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients. Eur Neurol 2000;43:155-160.

88. Galasko D: Cerebrospinal fluid levels of A beta 42 and tau: potential markers of Alzheimer's disease. J Neural Transm Suppl 1998;53:209-221.

89. Galasko D: Biological markers and the treatment of Alzheimer's disease. J Mol Neurosci JID - 9002991 2001;17:119-125.

90. Galasko D, Chang L, Motter R, Clark CM, Kaye J, Knopman D, Thomas R, Kholodenko D, Schenk D, Lieberburg I, Miller B, Green R, Basherad R, Kertiles L, Boss MA, Seubert P: High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. Arch Neurol 1998;55:937-945.

91. Galasko D, Clark C, Chang L, Miller B, Green RC, Motter R, Seubert P: Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. Neurology 1997;48:632-635.

92. Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 1984;120:885-890.

93. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA: Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. Neuron 1992;8:159-168.

94. Gomez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillan C, Yebenes JG, del Ser T: Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. Arch Neurol 2003;60:1218-1222.

95. Gottfries J, Blennow K, Lehmann MW, Regland B, Gottfries CG: One-carbon metabolism and other biochemical correlates of cognitive impairment as visualized by principal component analysis. J Geriatr Psychiatry Neurol 2001;14:109-114.

96. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Kessler C, Freyberger HJ: Neurotrophic factor S100 beta in major depression. Neuropsychobiology 2001;44:88-90.

97. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, Smith GE, Younkin LH, Petersen RC, Younkin SG: Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Arch Neurol 2007;64:354-362.

98. Gravina SA, Ho L, Eckman CB, Long KE, Otvos L, Jr., Younkin LH, Suzuki N, Younkin SG: Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). J Biol Chem 1995;270:7013-7016.

99. Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN: Increased S100beta in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. Neurosci Lett 1997;235:5-8.

100. Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN: Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurosci Lett JID - 7600130 1999;259:133-135.

101. Green AJ, Keir G, Thompson EJ: A specific and sensitive ELISA for measuring S-100b in cerebrospinal fluid. J Immunol Methods JID - 1305440 1997;205:35-41.

102. Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, Ironside JW, Will RG, Knight RS: Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:744-748.

103. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M: MRI signal hyperintensities in geriatric depression. Am J Psychiatry 1996;153:1212-1215.

104. Griffin WS, Sheng JG, McKenzie JE, Royston MC, Gentleman SM, Brumback RA, Cork LC, Del Bigio MR, Roberts GW, Mrak RE: Life-long overexpression of S100beta in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis. Neurobiol Aging 1998;19:401-405.

105. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL, III, Araoz C: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:7611-7615.

106. Habbema JD, Dippel DW: Survivors-only bias in estimating survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. Neurology 1986;36:1009-1010.

107. Hampel H, Buerger K, Kohnken R, Teipel SJ, Zinkowski R, Moeller HJ, Rapoport SI, Davies P: Tracking of Alzheimer's disease progression with cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at threonine 231. Ann Neurol JID - 7707449 2001;49:545-546.

108. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, Sjoegren M, DeBernardis J, Kerkman D, Ishiguro K, Ohno H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, McCulloch C, Moller HJ, Davies P, Blennow K: Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. Arch Gen Psychiatry 2004;61:95-102.

109. Hampel H, Teipel SJ: Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:350-354.

110. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M, Moller HJ, Blennow K, Buerger K: Value of CSF beta-amyloid(1-42) and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Mol Psychiatry 2003;705-710.

111. Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, Haslinger A, Riemenschneider M, Schwarz MJ, Kotter HU, Scheloske M, Buch K, Stubner S, Dukoff R, Lasser R, Muller N, Sunderland T, Rapoport SI, Moller HJ: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and of the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. Brain Res 1999;823:104-112.

112. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L: Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol 2006;5:228-234.

113. Harpin ML, Delaere P, Javoy-Agid F, Bock E, Jacque C, Delpech B, Villarroya H, Duyckaerts C, Hauw JJ, Baumann N: Glial fibrillary acidic protein and beta A4 protein deposits in temporal lobe of aging brain and senile dementia of the Alzheimer type: relation with the cognitive state and with quantitative studies of senile plaques and neurofibrillary tangles. J Neurosci Res 1990;27:587-594.

114. Hebert R, Brayne C: Epidemiology of vascular dementia. Neuroepidemiology 1995;14:240-257.

115. Henderson AS: Co-ocurrence of affective and cognitive symptoms: The epidemiological evidence. Dementia 1990;1:119-123.

116. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K, Schicha H, Heiss WD, Ebmeier K: Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. J Nucl Med 2002;43:21-26.

117. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttila T: CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. Neurology 2005;64:1294-1297.

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

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

120. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B: Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. Biol Psychiatry 1995;37:151-160.

121. Hier DB, Warach JD, Gorelick PB, Thomas J: Predictors of survival in clinically diagnosed Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Arch Neurol 1989;46:1213-1216.

122. Hilbich C, Kisters-Woike B, Reed J, Masters CL, Beyreuther K: Aggregation and secondary structure of synthetic amyloid beta A4 peptides of Alzheimer's disease. J Mol Biol 1991;218:149-163.

123. Hock C, Golombowski S, Muller-Spahn F, Naser W, Beyreuther K, Monning U, Schenk D, Vigo-Pelfrey C, Bush AM, Moir R, Tanzi RE, Growdon JH, Nitsch RM: Cerebrospinal fluid levels of amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease and major depression - inverse correlation with dementia severity. Eur Neurol 1998;39:111-118.

124. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L: Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2003;18:186-190.

125. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Pool CW, Kamphorst W, Hofman MA, Eikelenboom P, Swaab DF: Lack of association between depression and loss of neurons in the locus coeruleus in Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 1999;56:45-51.

126. Hu YY, He SS, Wang X, Duan QH, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wang J: Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients : an ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. Am J Pathol JID - 0370502 2002;160:1269-1278.

127. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De-Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD, Iqbal K, Pottel H, Vanmechelen E, Vanderstichele H: Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF [see comments]. Neurology 1999;52:1555-1562.

128. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY: Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. Acta Psychiatr Scand 1989;79:136-147.

129. Ibach B, Binder H, Dragon M, Poljansky S, Haen E, Schmitz E, Koch H, Putzhammer A, Kluenemann H, Wieland W, Hajak G: Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample. Neurobiol Aging 2006;27:1202-1211.

130. Ida N, Hartmann T, Pantel J, Schroder J, Zerfass R, Forstl H, Sandbrink R, Masters CL, Beyreuther K: Analysis of heterogeneous A4 peptides in human cerebrospinal fluid and blood by a newly developed sensitive Western blot assay. J Biol Chem 1996;271:22908-22914.

131. Infante JR, Martinez A, Ochoa J, Canadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, Gonzalez FM, Pacheco C, Latre JM: Cerebrospinal fluid S-100 protein levels in neurological pathologies. J Physiol Biochem 2003;59:255-261.

132. Inglin D: [Assessment of dementia]. Ther Umsch 1999;56:94-97.

133. Iqbal K, Alonso AD, Gondal JA, Gong CX, Haque N, Khatoon S, Sengupta A, Wang JZ, Grundke-Iqbal I: Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. J Neural Transm Suppl 2000;59:213-222.

134. Iqbal K, Alonso AC, El Akkad E, Gong CX, Haque N, Khatoon S, Tsujio I, Grundke-Iqbal I: Pharmacological targets to inhibit Alzheimer neurofibrillary degeneration. J Neural Transm Suppl 2002;309-319.

135. Ishiguro K, Ohno H, Arai H, Yamaguchi H, Urakami K, Park JM, Sato K, Kohno H, Imahori K: Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. Neurosci Lett JID - 7600130 1999;270:91-94.

136. Isobe T, Ishioka N, Okuyama T: Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. Eur J Biochem 1981;115:469-474.

137. Isobe T, Okuyama T: The amino-acid sequence of the alpha subunit in bovine brain S-100a protein. Eur J Biochem 1981;116:79-86.

138. Isobe T, Okuyama T: The amino-acid sequence of S-100 protein (PAP I-b protein) and its relation to the calcium-binding proteins. Eur J Biochem 1978 Sep 1 1989;379-388.

139. Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, Buerger K, Wiltfang J, Otto M, Kretzschmar H, Moeller HJ, Imagawa M, Kohno H, Nakashima K, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K: Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. Ann Neurol JID - 7707449 2001;50:150-156.

140. Ivanoiu A, Sindic CJ: Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. Neurocase 2005;11:32-39.

141. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y: Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). Neuron 1994;13:45-53.

142. Jagust WJ, Johnson KA, Holman BL: SPECT perfusion imaging in the diagnosis of dementia. J Neuroimaging 1995;5 Suppl 1:S45-S52.

143. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT, Jr.: The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications

for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry 1993;32:4693-4697.

144. Jellinger KA: Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. Acta Neuropathol (Berl) 1996 1991;219-220.

145. Jellinger KA: The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. Clin Neuropathol 1999;18:214-215.

146. Jellinger KA, Bancher C: AD neuropathology. Neurology 1996;46:1186-1187.

147. Jenkins M, Malloy P, Salloway S, Cohen R, Rogg J, Tung G, Kohn R, Westlake R, Johnson EG, Richardson E: Memory processes in depressed geriatric patients with and without subcortical hyperintensities on MRI. J Neuroimaging 1998;8:20-26.

148. Jensen M, Basun H, Lannfelt L: Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1995;186:189-191.

149. Jensen M, Schroder J, Blomberg M, Engvall B, Pantel J, Ida N, Basun H, Wahlund LO, Werle E, Jauss M, Beyreuther K, Lannfelt L, Hartmann T: Cerebrospinal fluid A beta42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression. Ann Neurol 1999;45:504-511.

150. Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, Nakata H, Tomaru T, Takahashi Y, Kosaka K, Asano T, Kato K: High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patients with early stage Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Chim Acta 1992;211:37-46.

151. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ: Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr 1998;10:271-302.

152. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, Smith A, Jaskowski A, McDonald B, Wald N: Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. Lancet 1992;340:1179-1183.

153. Johansson B, Allen-Burge R, Zarit SH: Self-reports on memory functioning in a longitudinal study of the oldest old: relation to current, prospective, and retrospective performance. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 1997;52:139-146.

154. Jorm AF: Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. Gerontology 2000;46:219-227.

155. Jorm AF: History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:776-781.

156. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Henderson AS, Jacomb PA, Mackinnon A: Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. Psychol Med 1997;27:91-98.

157. Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, Hampel H, Petzinger GM, Di Monte DA, Silverberg GD, Moller HJ, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Shooter EM, Murphy GM: Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF. Neurology 2000;54:1498-1504.

158. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Abe K, Iwatsubo T, Kosaka T, Watanabe M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Mizushima K, Nakamura T, Igeta Y, Ikeda Y, Amari M, Kawarabayashi T, Ishiguro K, Harigaya Y, Wakabayashi K, Okamoto K, Hirai S, Shoji M: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan [see comments]. Ann Neurol 1998;44:17-26.

159. Kanai M, Shizuka M, Urakami K, Matsubara E, Harigaya Y, Okamoto K, Shoji M: Apolipoprotein E4 accelerates dementia and increases cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1999;267:65-68.

160. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H: Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology 2000;54:1875-1876.

161. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E: Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:401-403.

162. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C: CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. Eur J Neurol 2003;10:119-128.

163. Karam E: Depression et guerres du Libanon: methodolgie d'une recherche. Ann Psychol Educ 1992;Beirut, Lebanon, Universite St. Joseph:99-106.

164. Kato K, Kimura S: S100ao (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles. Biochim Biophys Acta 1985;842:146-150.

165. Katzman R: Alzheimer's disease. N Engl J Med 1986 Apr 10 314;964-973.

166. Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW: Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. Alzheimer Dis Assoc Disord 1993;7:152-164.

167. KILOH LG: Pseudo-dementia. Acta Psychiatr Scand 1961;37:336-351.

168. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1143-1153.

169. Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, Kerkman D, DeBernardis J, Shen J, Moller HJ, Davies P, Hampel H: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. Neurosci Lett JID - 7600130 2000;287:187-190.

170. Kosunen O, Soininen H, Paljarvi L, Heinonen O, Talasniemi S, Riekkinen PJ, Sr.: Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a neuropathological study. Acta Neuropathol (Berl) 1996;91:185-193.

171. Kraepelin E: Die klinische Stellung der Melancholie. Mschr Psychiatr Neurol 1899;6:325-335.

172. Kraepelin E: Psychiatrie, ed sechste Ausgabe. Leipzig, Verlag Johann Ambrosius Barth, 1899.

173. Kral VA, Emery OB: Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. Can J Psychiatry 1989;34:445-446.

174. Kretzschmar HA, Neumann M: [Neuropathological diagnosis of neurodegenerative and dementia diseases]. Pathologe 2000;21:364-374.

175. Kudo T, Mima T, Hashimoto R, Nakao K, Morihara T, Tanimukai H, Tsujio I, Koike Y, Tagami S, Mori H, Nakamura Y, Tanaka T, Mori K, Takeda M: Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. Psychiatry Clin Neurosci JID - 9513551 2000;54:199-202.

176. Kunicki S, Richardson J, Mehta PD, Kim KS, Zorychta E: The effects of age, apolipoprotein E phenotype and gender on the concentration of amyloid-beta (A beta) 40, A beta 4242, apolipoprotein E and transthyretin in human cerebrospinal fluid. Clin Biochem 1998;31:409-415.

177. Kurz A, Riemenschneider M, Buch K, Willoch F, Bartenstein P, Muller U, Guder W: Tau protein in cerebrospinal fluid is significantly increased at the earliest clinical stage of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998;12:372-377.

178. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Hallikainen M, Hanninen T, Riekkinen PJ, Sr.: Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1995;9:73-86.

179. Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA: Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. Acta Neurol Scand 1995;92:247-251.

180. Lannfelt L: The genetics and pathophysiology of Alzheimer's disease. J Intern Med 1997;242:281-284.

181. Larson EB, Edwards JK, O'Meara E, Nochlin D, Sumi SM: Neuropathologic diagnostic outcomes from a cohort of outpatients with suspected dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1996;51:M313-M318.

182. Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A, Kurz AF: Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12:379-386.

183. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG: Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. Am J Psychiatry 1996;153:1280-1287.

184. Lewczuk P, Esselmann H, Meyer M, Wollscheid V, Neumann M, Otto M, Maler JM, Ruther E, Kornhuber J, Wiltfang J: The amyloid-beta (Abeta) peptide pattern in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease: evidence of a novel carboxyterminally elongated Abeta peptide. Rapid Commun Mass Spectrom 2003;17:1291-1296.

185. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U: Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A[beta]42, A[beta]42/A[beta]40 ratio and total tau. Neurobiology of Aging 2004;25:273-281.

186. Li G, Sokal I, Quinn JF, Leverenz JB, Brodey M, Schellenberg GD, Kaye JA, Raskind MA, Zhang J, Peskind ER, Montine TJ: CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. Neurology 2007;69:631-639.

187. Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER, Raskind M, Larson EB: Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc 1999;47:564-569.

188. Liu WK, Williams RT, Hall FL, Dickson DW, Yen SH: Detection of a Cdc2-related kinase associated with Alzheimer paired helical filaments. Am J Pathol 1995;146:228-238.

189. Loeb C, Meyer JS: Vascular dementia: still a debatable entity? J Neurol Sci 1996;143:31-40.

190. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST: Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. Neurology 1999;53:1292-1299.

191. Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, Hock C: Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. Arch Neurol 2003;60:1202-1206.

192. Maj M, Sartorius N: Depressive disorders. WPA series evidence and experience in psychiatry. Chichester, John Wiley and Sons, 2001.

193. Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M: Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. Neuropsychopharmacology 1996;15:576-586.

194. Markesbery WR: Alzheimers disease, ed 2. Philadelphia London Toronto, Saunders, 1992.

195. Marshak DR, Pesce SA, Stanley LC, Griffin WS: Increased S100 beta neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. Neurobiol Aging 1992;13:1-7.

196. Maruyama M, Arai H, Sugita M, Tanji H, Higuchi M, Okamura N, Matsui T, Higuchi S, Matsushita S, Yoshida H, Sasaki H: Cerebrospinal fluid amyloid beta(1-42) levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. Exp Neurol JID - 0370712 2001;172:433-436.

197. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 1985 Jun 1982;4245-4249.

198. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI: Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. Neurology 1990;40:500-503.

199. 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: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47:1113-1124.

200. McKenzie JE, Gentleman SM, Roberts GW, Graham DI, Royston MC: Increased numbers of beta APP-immunoreactive neurones in the entorhinal cortex after head injury. Neuroreport 1994;6:161-164.

201. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: 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 1984 Jul 1984;939-944.

202. Mecocci P, Cherubini A, Bregnocchi M, Chionne F, Cecchetti R, Lowenthal DT, Senin U: Tau protein in cerebrospinal fluid: a new diagnostic and prognostic marker in Alzheimer disease? Alzheimer Dis Assoc Disord 1998;12:211-214.

203. Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM: Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. Arch Neurol 2000;57:100-105.

204. Miller DL, Papayannopoulos IA, Styles J, Bobin SA, Lin YY, Biemann K, Iqbal K: Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer's disease. Arch Biochem Biophys 1993;301:41-52.

205. Mokuno K, Kato K, Kawai K, Matsuoka Y, Yanagi T, Sobue I: Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. J Neurol Sci 1983;60:443-451.

206. Molina L, Touchon J, Herpe M, Lefranc D, Duplan L, Cristol JP, Sabatier R, Vermersch P, Pau B, Mourton-Gilles C: Tau and apo E in CSF: potential aid for discriminating Alzheimer's disease from other dementias. Neuroreport 1999;10:3491-3495.

207. Mollenhauer B, Bibl M, Wiltfang J, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, Trenkwalder C, Otto M: Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. Clin Chem Lab Med 2006;44:192-195.

208. Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, Wiltfang J, Schulz-Schaeffer WJ, Ciesielczyk B, Neumann M, Steinacker P, Kretzschmar HA, Poser S, Trenkwalder C, Otto M: Tau protein, Abeta42 and S-100B protein in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:164-170.

209. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK: Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Acta Neurol Scand 1986;74:103-107.

210. Mori H, Hosoda K, Matsubara E, Nakamoto T, Furiya Y, Endoh R, Usami M, Shoji M, Maruyama S, Hirai S: Tau in cerebrospinal fluids: establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. Neurosci Lett 1995;186:181-183.

211. Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, Kato M, Higuchi S, Miura M, Kawakami H, Higuchi M, Okamura N, Tashiro M, Matsui T, Sasaki H: Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:575-577.

212. Moroney JT, Tseng CL, Paik MC, Mohr JP, Desmond DW: Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. J Am Geriatr Soc 1999;47:824-829.

213. Morris JC, McKeel DW, Jr., Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L: Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology 1991;41:469-478.

214. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L: Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. Arch Neurol 2001;58:397-405.

215. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, Chang L, Miller B, Clark C, Green R: Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol 1995;38:643-648.

216. Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS: Correlation of astrocytic S100 beta expression with dystrophic neurites in amyloid plaques of Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:273-279.

217. Mulder C, Schoonenboom SN, Wahlund LO, Scheltens P, van Kamp GJ, Veerhuis R, Hack CE, Blomberg M, Schutgens RB, Eikelenboom P: CSF markers related to pathogenetic mechanisms in Alzheimer's disease. J Neural Transm 2002;109:1491-1498.

218. Munroe WA, Southwick PC, Chang L, Scharre DW, Echols CL, Jr., Fu PC, Whaley JM, Wolfert RL: Tau protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. Ann Clin Lab Sci 1995;25:207-217.

219. Murphy E, Macdonald A: Affective disorders in old age; in Paykel E (ed): Handbook of affective disorders. Edinbourgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, Churchill Livingstone, 1992.

220. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J: Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;14:183-190.

221. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-1554.

222. Newman SC: The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. J Affect Disord 1999;52:169-176.

223. Nishimura T, Takeda M, Shinosaki K, Nishikawa T, Nakamura Y, Yoshida Y, Sasaki H, Arai H, Hirai S, Shouji M, Isse K, Tanaka K, Hamamoto M, Yamamoto H, Matsubayashi T, Nakashima K, Urakami K, Adachi Y, Nakamura S, Toji H, Yoshida H: Basic and clinical studies on ApoE gene typing by line probe assay (LiPA) as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998;20:793-799.

224. Nitsch RM, Rebeck GW, Deng M, Richardson UI, Tennis M, Schenk DB, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Wurtman RJ, Hyman BT: Cerebrospinal fluid levels of amyloid beta-protein in Alzheimer's disease: inverse correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype. Ann Neurol 1995;37:512-518.

225. no authors listed: European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. Eur Neurol 1996;36:315-321.

226. Nooijen PT, Schoonderwaldt HC, Wevers RA, Hommes OR, Lamers KJ: Neuron-specific enolase, S-100 protein, myelin basic protein and lactate in CSF in dementia. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997;8:169-173.

227. Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A: Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. Clin Chim Acta 1986;155:143-150.

228. Nygaard O, Langbakk B, Romner B: Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. Clin Chem 1997;43:541-543.

229. Okamura N, Arai H, Higuchi M, Tashiro M, Matsui T, Itoh M, Iwatsubo T, Tomita T, Sasaki H: Cerebrospinal fluid levels of amyloid beta-peptide1-42, but not tau have positive correlation with brain glucose metabolism in humans. Neurosci Lett 1999;273:203-207.

230. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A: Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1998;147:574-580.

231. Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, Neumann M, Schroter A, Ratzka P, Cepek L, Zerr I, Steinacker P, Windl O, Kornhuber J, Kretzschmar HA, Poser S, Wiltfang J: Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000;54:1099-1102.

232. Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Poser S, Kretzschmar HA, Mader M, Weber T: S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 1997;244:566-570.

233. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2002;58:192-197.

234. Otto M, Wiltfang J, Schutz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. BMJ 1998;316:577-582.

235. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, Weber T, Kretzschmar HA, Poser S: Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurosci Lett 1997;225:210-212.

236. Parnetti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E, Hulstaert F: CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's

disease from dementia with Lewy bodies. Phospho-Tau International Study Group. Neurol Sci JID - 100959175 2001;22:77-78.

237. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S: S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. Stroke 1987;18:911-918.

238. Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ: Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. Neurochem Int 2001;39:409-413.

239. Petersen RC: Neuropathological findings in patients with a mild cognitive impairment. Neurology 1997;48: A 102.

240. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B: Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58:1985-1992.

241. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. JAMA 1995;273:1274-1278.

242. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56:303-308.

243. Petersen RC, Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN: Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 1996;802:58-69.

244. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ: Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. Neurobiol Aging 2000;21:57-62.

245. Petzold A, Jenkins R, Watt HC, Green AJ, Thompson EJ, Keir G, Fox NC, Rossor MN: Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2003;336:167-170.

246. Pincus HA, Pettit AR: The societal costs of chronic major depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 6:5-9.

247. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041.

248. Reding M, Haycox J, Blass J: Depression in patients referred to a dementia clinic. A three-year prospective study. Arch Neurol 1985;42:894-896.

249. Reichman WE, Coyne AC: Depressive symptoms in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol 1995;8:96-99.

250. Riemenschneider M, Buch K, Schmolke M, Kurz A, Guder WG: Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1996;212:209-211.

251. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A: Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. Arch Neurol 2002;59:1729-1734.

252. Riemenschneider M, Schmolke M, Lautenschlager N, Guder WG, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Kurz A: Cerebrospinal beta-amyloid ((1-42)) in early Alzheimer's disease: association with apolipoprotein E genotype and cognitive decline. Neurosci Lett 2000;284:85-88.

253. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Theml T, Heldmann B, Drzezga A, Jahn T, Forstl H, Kurz A: Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. Neurology 2002;58:1622-1628.

254. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Forstl H, Kurz A: Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. Mol Psychiatry 2003;8:343-347.

255. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI: Beta amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:419-425.

256. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ, .: The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. Ann Neurol 1991;30:817-824.

257. Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, Wolkow C, Wang R, Cotter RJ, Reardon IM, Zurcher-Neely HA, Heinrikson RL, Ball MJ, .: Structural alterations in the peptide backbone of beta-amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. J Biol Chem 1993;268:3072-3083.

258. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, .: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993;43:250-260.

259. Rosler N, Wichart I, Bancher C, Jellinger KA: Tau protein and apolipoprotein E in CSF diagnostics of Alzheimer's disease: impact on non Alzheimer's dementia? J Neural Transm Suppl 1996;47:259-266.

260. Rosler N, Wichart I, Jellinger KA: Total tau protein immunoreactivity in lumbar cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:237-238.

261. Rosler N, Wichart I, Jellinger KA: Clinical significance of neurobiochemical profiles in the lumbar cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. J Neural Transm 2001;108:231-246.

262. Rosso SM, van Herpen E, Pijnenburg YA, Schoonenboom NS, Scheltens P, Heutink P, van Swieten JC: Total tau and phosphorylated tau 181 levels in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia due to P301L and G272V tau mutations. Arch Neurol 2003;60:1209-1213.

263. Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, Hockey A, Montgomery P, Beyreuther K, Masters CL: Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. N Engl J Med 1989;320:1446-1452.

264. Samuels SC, Silverman JM, Marin DB, Peskind ER, Younki SG, Greenberg DA, Schnur E, Santoro J, Davis KL: CSF beta-amyloid, cognition, and APOE genotype in Alzheimer's disease. Neurology JID - 0401060 1999;52:547-551.

265. Satzger W, Hampel H, Padberg F, Burger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR: [Practical application of the CERAD test battery as a neuropsychological dementia screening test]. Nervenarzt 2001;72:196-203.

266. Saunders AM: Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. J Neuropathol Exp Neurol 2000;59:751-758.

267. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J: Subjective memory complaints may announce dementia. Neurology 1996;46:121-125.

268. Schmidt S: [S100B: pathogenetic and pathophysiologic significance in neurology]. Nervenarzt JID - 0400773 1998;69:639-646.

269. Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y: Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. Am J Psychiatry 1997;154:609-615.

270. Schonknecht P, Pantel J, Hartmann T, Werle E, Volkmann M, Essig M, Amann M, Zanabili N, Bardenheuer H, Hunt A, Schroder J: Cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease are elevated when compared with vascular dementia but do not correlate with measures of cerebral atrophy. Psychiatry Res 2003;120:231-238.

271. Schonknecht P, Pantel J, Hunt A, Volkmann M, Buerger K, Hampel H, Schroder J: Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2003;339:172-174.

272. Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, Rosso SM, van Elk EJ, van Kamp GJ, van Swieten JC, Scheltens P: Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. Neurology 2004;62:1580-1584.

273. Schroder J, Pantel J, Ida N, Essig M, Hartmann T, Knopp MV, Schad LR, Sandbrink R, Sauer H, Masters CL, Beyreuther K: Cerebral changes and cerebrospinal fluid beta-amyloid in Alzheimer's disease: a study with quantitative magnetic resonance imaging. Mol Psychiatry 1997;2:505-507.

274. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ: Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A 1991 May 1 1988;3554-3558.

275. Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 1999;399:A23-A31.

276. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS: S100 beta protein expression in Alzheimer disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques. J Neurosci Res 1994;39:398-404.

277. Shoji M: Cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42: natural course and clinical usefulness. Front Biosci JID - 9702166 2002;7:d997-1006.

278. Shoji M, Kanai M: Cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42: Natural course and clinical usefulness. J Alzheimers Dis 2001;3:313-321.

279. Shoji M, Kanai M, Matsubara E, Ikeda M, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S: Taps to Alzheimer's patients: a continuous Japanese study of cerebrospinal fluid biomarkers. Ann Neurol 2000;48:402.

280. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, Shizuka M, Wakabayashi K, Igeta Y, Ikeda Y, Mizushima K, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S: Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1998;158:134-140.

281. Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, Ikeda M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Watanabe M, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Nishimura T, Nakamura Y, Takeda M, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Kanemaru K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ichise K, Tanaka K, Hamamoto M, Yamamoto H, Matsubayashi T, Yoshida H, Toji H, Nakamura S, Hirai S: Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. Neurobiol Aging 2002;23:363-370.

282. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 2001;286:2120-2127.

283. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB: Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? Neurology 2001;57:1089-1093.

284. Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL: Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:1130-1135.

285. Sjogren M, Andreasen N, Blennow K: Advances in the detection of Alzheimer's disease-use of cerebrospinal fluid biomarkers. Clin Chim Acta 2003;332:1-10.

286. Sjogren M, Davidsson P, Gottfries J, Vanderstichele H, Edman A, Vanmechelen E, Wallin A, Blennow K: The cerebrospinal fluid levels of tau, growth-associated protein-43 and soluble amyloid precursor protein correlate in Alzheimer's disease, reflecting a common pathophysiological process. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12:257-264.

287. Sjogren M, Davidsson P, Tullberg M, Minthon L, Wallin A, Wikkelso C, Granerus AK, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K: Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry JID - 2985191R 2001;70:624-630.

288. Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, Granerus AK, Grundstrom E, Askmark H, Vanmechelen E, Blennow K: Decreased CSF-beta-amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of beta-amyloid induced by disparate mechanisms. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;13:112-118.

289. Sjogren M, Gisslen M, Vanmechelen E, Blennow K: Low cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in patients with acute bacterial meningitis and normalization after treatment. Neurosci Lett 2001;314:33-36.

290. Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, Granerus A-K, Clarberg A, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Wallin A, Blennow K: CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. J Neural Transm 2000;107:563-579.

291. Sjogren M, Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blennow K, Wallin A: Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. Neurology 2000;54:1960-1964.

292. Sjogren M, Vanderstichele H, Agren H, Zachrisson O, Edsbagge M, Wikkelso C, Skoog I, Wallin A, Wahlund LO, Marcusson J, Nagga K, Andreasen N, Davidsson P, Vanmechelen E, Blennow K: Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. Clin Chem 2001;47:1776-1781.

293. Skoog I: The prevalence of psychotic, depressive and anxiety syndromes in demented and non-dementes 85-year-olds. Int J Geriatr Psychiatry 1993;8:247-253.

294. Skoog I, Davidsson P, Aevarsson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K: Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. Dement Geriatr Cogn Disord 2003;15:169-176.

295. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A: A population-based study of dementia in 85-year-olds. N Engl J Med 1993;328:153-158.

296. Skoog I, Vanmechelen E, Andreasson LA, Palmertz B, Davidsson P, Hesse C, Blennow K: A population-based study of tau protein and ubiquitin in cerebrospinal fluid in 85-year-olds: relation to severity of dementia and cerebral atrophy, but not to the apolipoprotein E4 allele. Neurodegeneration 1995;4:433-442.

297. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 1997;277:813-817.

298. Soares JC, Mann JJ: The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. Biol Psychiatry 1997;41:86-106.

299. Southwick PC, Yamagata SK, Echols CL, Jr., Higson GJ, Neynaber SA, Parson RE, Munroe WA: Assessment of amyloid beta protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. J Neurochem 1996;66:259-265.

300. Sparks DL: Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? Ann N Y Acad Sci 1997;826:128-146.

301. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, Landers TM, Coyne CM, Hunsaker JC, III: Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. J Neurol Sci 1995;131:162-169.

302. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, Chemerinski E, Kuzis G, Merello M, Leiguarda R: Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:381-387.

303. Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, Urbani A, Giordano A, Martorana A, Orlacchio A, Federici G, Bernardi G: AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. J Neurol Sci 2005;237:83-88.

304. Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, Marder K, Sano M, Devanand D, Albert SM, Bylsma F, Tsai WY: Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. JAMA 1997;277:806-812.

305. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD: Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:1977-1981.

306. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ: CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. Neurology 2003;60:652-656.

307. Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL: A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1993;150:1806-1812.

308. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM: Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. JAMA 2003;289:2094-2103.

309. Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, Lasser R, Motter R, Lehtimaki T, Seubert P: Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. Biol Psychiatry 1999;46:750-755.

310. Tabaton M, Nunzi MG, Xue R, Usiak M, Autilio-Gambetti L, Gambetti P: Soluble amyloid beta-protein is a marker of Alzheimer amyloid in brain but not in cerebrospinal fluid. Biochem Biophys Res Commun 1994;200:1598-1603.

311. Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Akagi T, Sonobe H, Okuyama T: Immunohistochemical study on the distribution of alpha and beta subunits of S-100 protein in human neoplasm and normal tissues. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1984;45:385-396.

312. Takeda MTTAH: Basic and clinical studies on the measurement of Beta-Amyliod (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer`s disease and related disorders: multicenter study in Japan. Psychogeriatrics 2001;1:56-63.

313. Tamaoka A, Kondo T, Odaka A, Sahara N, Sawamura N, Ozawa K, Suzuki N, Shoji S, Mori H: Biochemical evidence for the long-tail form (A beta 1-42/43) of amyloid beta protein as a seed molecule in cerebral deposits of Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 1994;205:834-842.

314. Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T, Shoji S, Matsubara E, Shoji M, Hirai S, Furiya Y, Endoh R, Mori H: Amyloid beta protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1997;148:41-45.

315. Tandon A, Rogaeva E, Mullan M, George-Hyslop PH: Molecular genetics of Alzheimer's disease: the role of beta-amyloid and the presenilins. Curr Opin Neurol 2000;13:377-384.

316. Tapiola T, Lehtovirta M, Ramberg J, Helisalmi S, Linnaranta K, Riekkinen P, Soininen H: CSF tau is related to apolipoprotein E genotype in early Alzheimer's disease. Neurology 1998;50:169-174.

317. Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, Alafuzoff I, Riekkinen P, Soininen H: The level of cerebrospinal fluid tau correlates with

neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Neuroreport 1997;8:3961-3963.

318. Tapiola T, Pirttila T, Mehta PD, Alafuzofff I, Lehtovirta M, Soininen H: Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1-42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000;21:735-740.

319. Tapiola T, Pirttila T, Mikkonen M, Mehta PD, Alafuzoff I, Koivisto K, Soininen H: Three-year follow-up of cerebrospinal fluid tau, beta-amyloid 42 and 40 concentrations in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2000;280:119-122.

320. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group.: Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Neurobiol Aging 1998;19:109-116.

321. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zorzitto ML, Snow WG, Reid DW, Nieuwstraten P: The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. Neurology 1988;38:359-364.

322. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, George-Hyslop PH: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. Neurology 1996;46:661-665.

323. Tobiansky R, Blizard R, Livingston G, Mann A: The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. Psychol Med 1995;25:779-786.

324. Tolnay M, Probst A: REVIEW: tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. Neuropathol Appl Neurobiol 1999;25:171-187.

325. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci 1970;11:205-242.

326. Urakami K, Mori M, Wada K, Kowa H, Takeshima T, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ikemoto K, Morimatsu M, Hikasa C, Nakashima K: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Neurosci Lett 1999;259:127-129.

327. Van Eldik LJ, Hertzberg E, Berdan R, Gilula N: Interaction of calmodulin and other calcium-modulated proteins with mammalian and arthropod junctional membrane proteins. Biochem Biophys Res Commun 1985;126:825-832.

328. van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, van Geel WJ, Borm GF: Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and

myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. Clin Chem 1992;38:813-816.

329. Van Everbroeck B, Green AJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Pals P, Sanchez-Valle R, Corrales NC, Martin JJ, Cras P: Phosphorylated tau in cerebrospinal fluid as a marker for Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:79-81.

330. van Gool WA, Kuiper MA, Walstra GJ, Wolters EC, Bolhuis PA: Concentrations of amyloid beta protein in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol 1995;37:277-279.

331. Van Nostrand WE, Wagner SL, Shankle WR, Farrow JS, Dick M, Rozemuller JM, Kuiper MA, Wolters EC, Zimmerman J, Cotman CW, .: Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor in cerebrospinal fluid of live Alzheimer disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:2551-2555.

332. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM: Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet Neurol 2006;5:655-660.

333. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van d, V, Martin JJ, Cras P: Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. J Neurochem JID - 2985190R 1993;61:1828-1834.

334. Vanderstichele H, Blennow K, D`Heuvaert ND, Buyse MA, Wallin A, Andreasen N: Development of a specific diagnostic test for measurement of Beta-Amyloid (1-42) in CSF. In: progress in Alzheimer´s and Parkinson`s diseases 1998;773-778.

335. Vanmechelen E, Van Kerschaver E, Blennow K, De-Deyn PP, Galasko D, Parnetti L, Sindic JM, Arai H, Riemenschneider M, Hampel H, Pottel H, Valgaeren A, Hulstaert F, Vanderstichele H: CSF-Phospho-Tau (181P) as a promising marker for discriminating Alzheimer`s disease from dementia with Lewy-Bodies. Wiley, Chichester, 2001.

336. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, Van Der Perre B, Sjogren M, Andreasen N, Blennow K: Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. Neurosci Lett JID - 7600130 2000;285:49-52.

337. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C, Lee M, Lee D, Coria F, Chang L, Miller B, Lieberburg I, .: Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Neurology 1995;45:788-793.

338. Vincent I, Zheng JH, Dickson DW, Kress Y, Davies P: Mitotic phosphoepitopes precede paired helical filaments in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1998;19:287-296.

339. Walsh JS, Welch HG, Larson EB: Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. Ann Intern Med 1990;113:429-434.

340. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 1996;276:293-299.

341. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, Florio LP: Affective disorders in five United States communities. Psychol Med 1988;18:141-153.

342. Wernicke C: Grundriss der Psychiatrie, ed 1. Leipzig, Thieme, 1900.

343. Wettstein A: [Dementia: what the primary care physician must know about it]. Schweiz Rundsch Med Prax 2001 Oct 4 1990;1725-1730.

344. Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC: Astroglial 5-HT1a receptors and S-100 beta in development and plasticity. Perspect Dev Neurobiol 1994;2:233-238.

345. Whitaker-Azmitia PM, Clarke C, Azmitia EC: Localization of 5-HT1A receptors to astroglial cells in adult rats: implications for neuronal-glial interactions and psychoactive drug mechanism of action. Synapse 1993;14:201-205.

346. Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC: Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology. Brain Res 1990;528:155-158.

347. Wille H, Drewes G, Biernat J, Mandelkow EM, Mandelkow E: Alzheimer-like paired helical filaments and antiparallel dimers formed from microtubule-associated protein tau in vitro. J Cell Biol 1992;118:573-584.

348. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Smirnov A, Otto M, Paul S, Schmidt B, Klafki HW, Maler M, Dyrks T, Bienert M, Beyermann M, Ruther E, Kornhuber J: Highly conserved and disease-specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. J Neurochem 2002;81:481-496.

349. Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY: Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. Ann Neurol 1985;17:278-282.

350. Wittchen H-U, Schuster P, Pfister H: Depressionen in der Allgemeinbevölkerung-schlecht erkannt und selten behandelt. Nervenheilkunde 1999;18:202-209.

351. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB: A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001;344:1111-1116.

352. Wu LT, Anthony JC: The estimated rate of depressed mood in US adults: recent evidence for a peak in later life. J Affect Disord 2000;60:159-171.

353. Yamaguchi H, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, Prins FA, Neeskens P, Natte R, Roos RA: Amyloid beta protein (Abeta) starts to deposit as plasma membrane-bound form in diffuse plaques of brains from hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type, Alzheimer disease and nondemented aged subjects. J Neuropathol Exp Neurol 2000;59:723-732.

354. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, Cohen JA, Rudick RA, Woo D: Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. J Neurochem 1999;72:741-750.

355. Zetterberg H, Wahlund LO, Blennow K: Cerebrospinal fluid markers for prediction of Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2003;352:67-69.

356. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W: The S100 protein family: history, function, and expression. Brain Res Bull 1995;37:417-429.

357. Zubenko GS, Moossy J: Major depression in primary dementia. Clinical and neuropathologic correlates. Arch Neurol 1988;45:1182-1186.

358. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, Folstein MF, Price DL: The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1988;24:233-242.

7 Anhang

7.1 Tau-Protein

7.1.1 Signifikanztestung

7.1.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils nicht alle normalverteilt. Deshalb wurde der nichtparametrische Test durchgeführt.

Tabelle 53: H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
Tau	AD	39	96,76
	MCI	11	62,86
	VD+GD	14	70,11
	Kontrollen	39	34,06
	Depression	24	56,38
	Gesamt	127	

Tabelle 54: H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	Tau
Chi-Quadrat	58,12
df	4
Asymptotische Signifikanz	. 0,000

Es liegt beim nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test eine Signifikanz zwischen den Gruppen auf 0,1%-Niveau vor.

7.1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney

Tabelle 55: Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

Tau-Protein			Signifikanz
	AD	MCI	0,001
		VD+GD	0,007
		Kontrollen	0,000
		Depression	0,000
	MCI	VD+GD	0,622
		Kontrollen	0,008
		Depression	0,434
	VD+GD	Kontrollen	0,001
		Depression	0,183
	Kontrollen	Depression	0,002

7.1.3 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

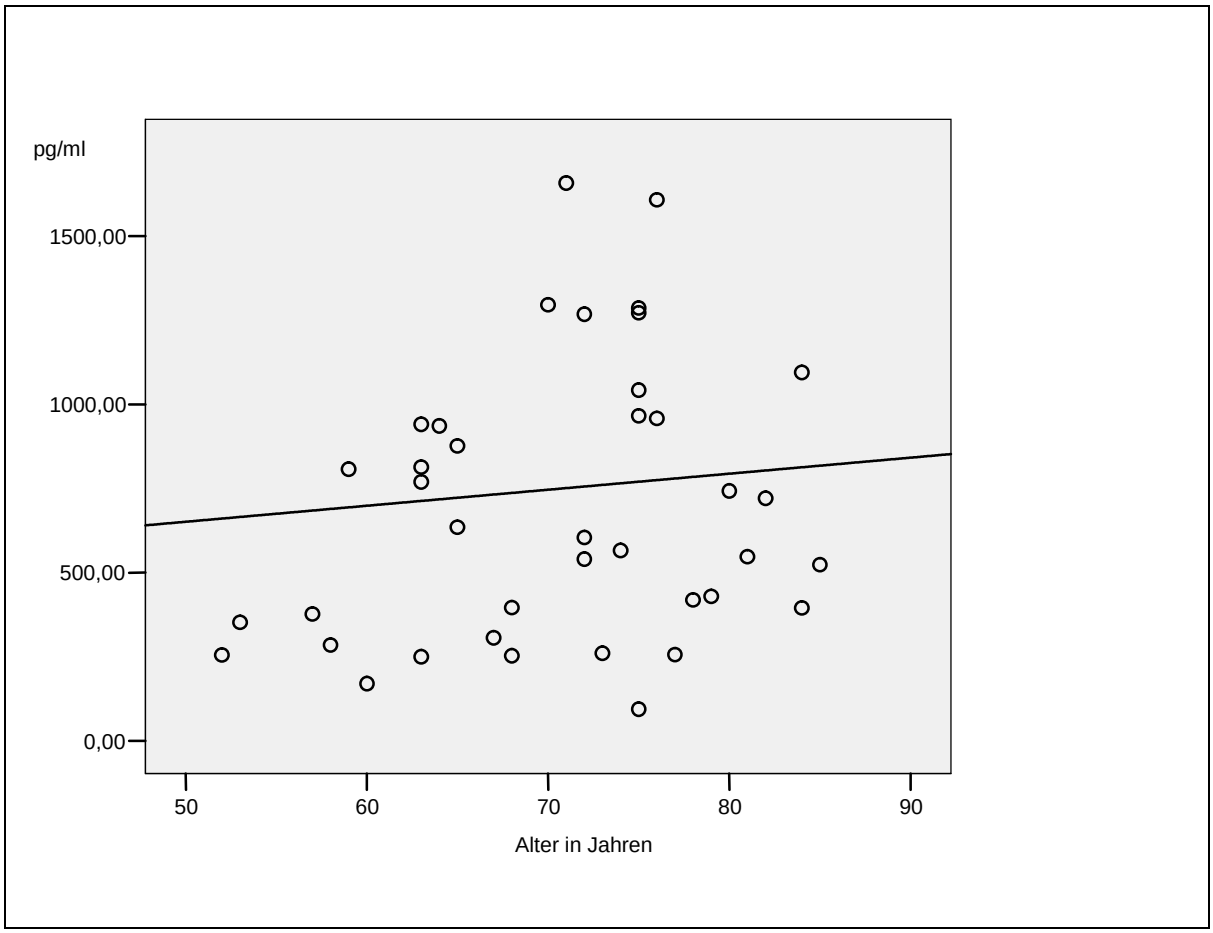

Abbildung 14: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

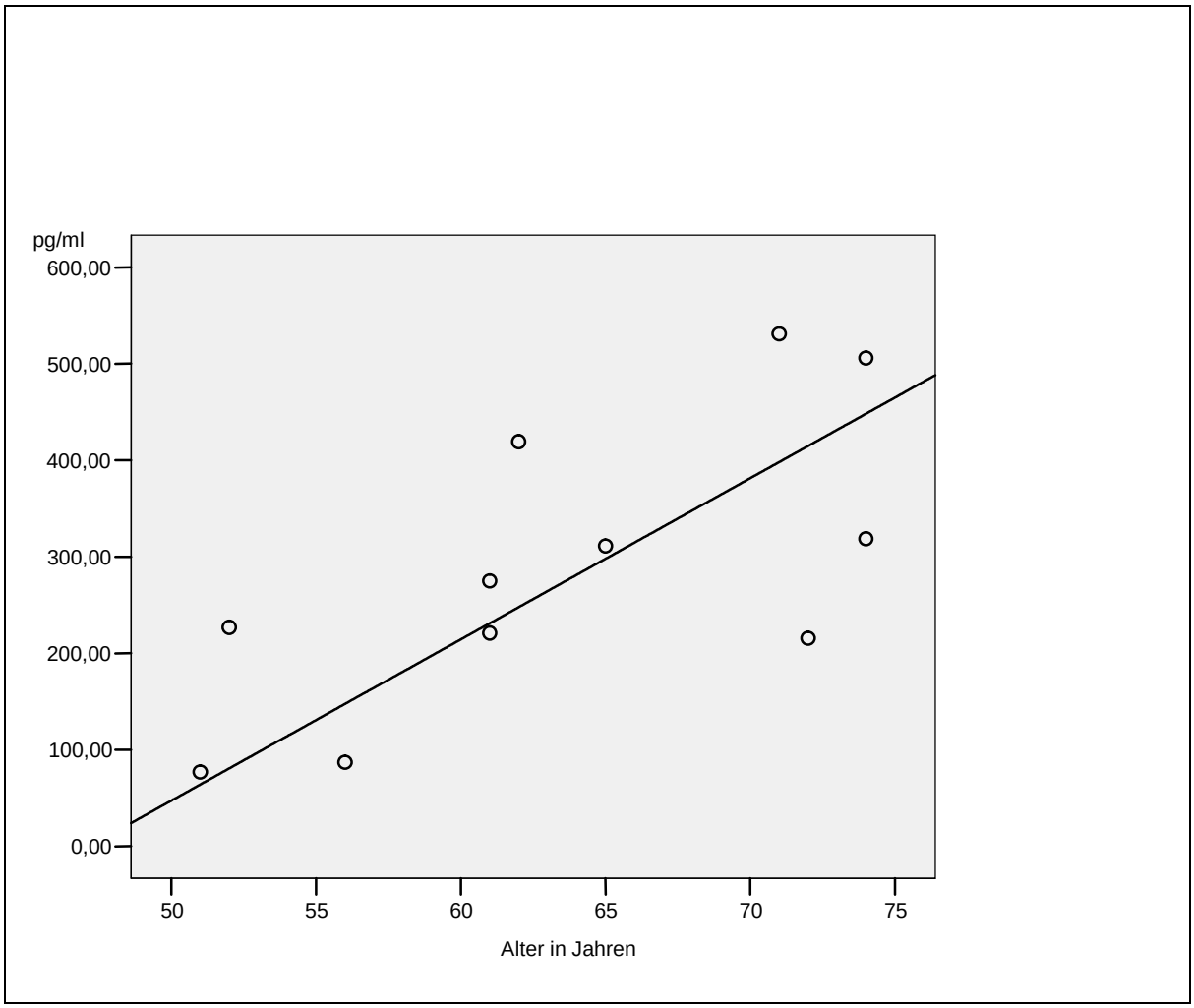

Abbildung 15: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in der MCI-Gruppe

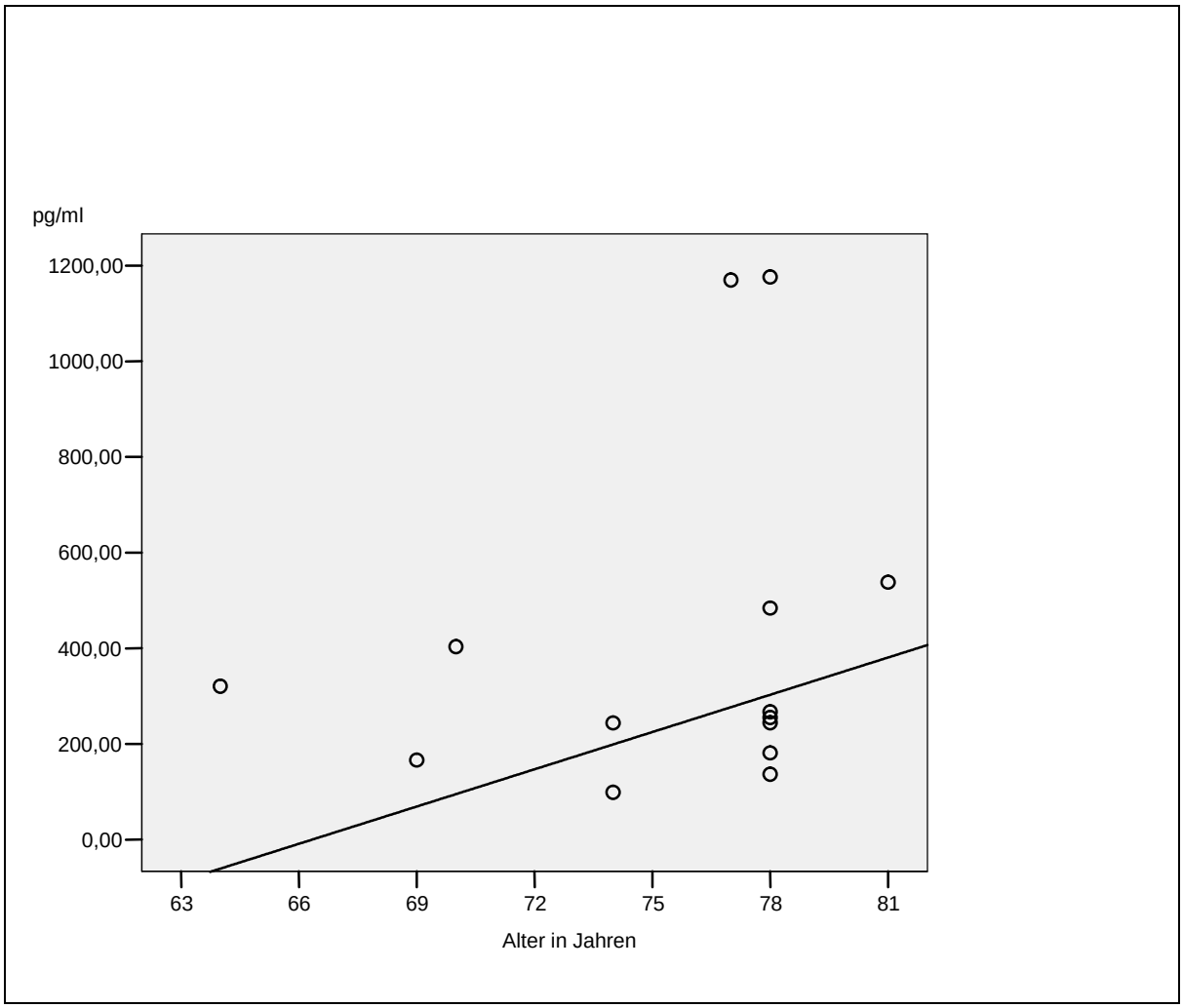

Abbildung 16: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in der vaskuläre/gemischte Demenz-Gruppe

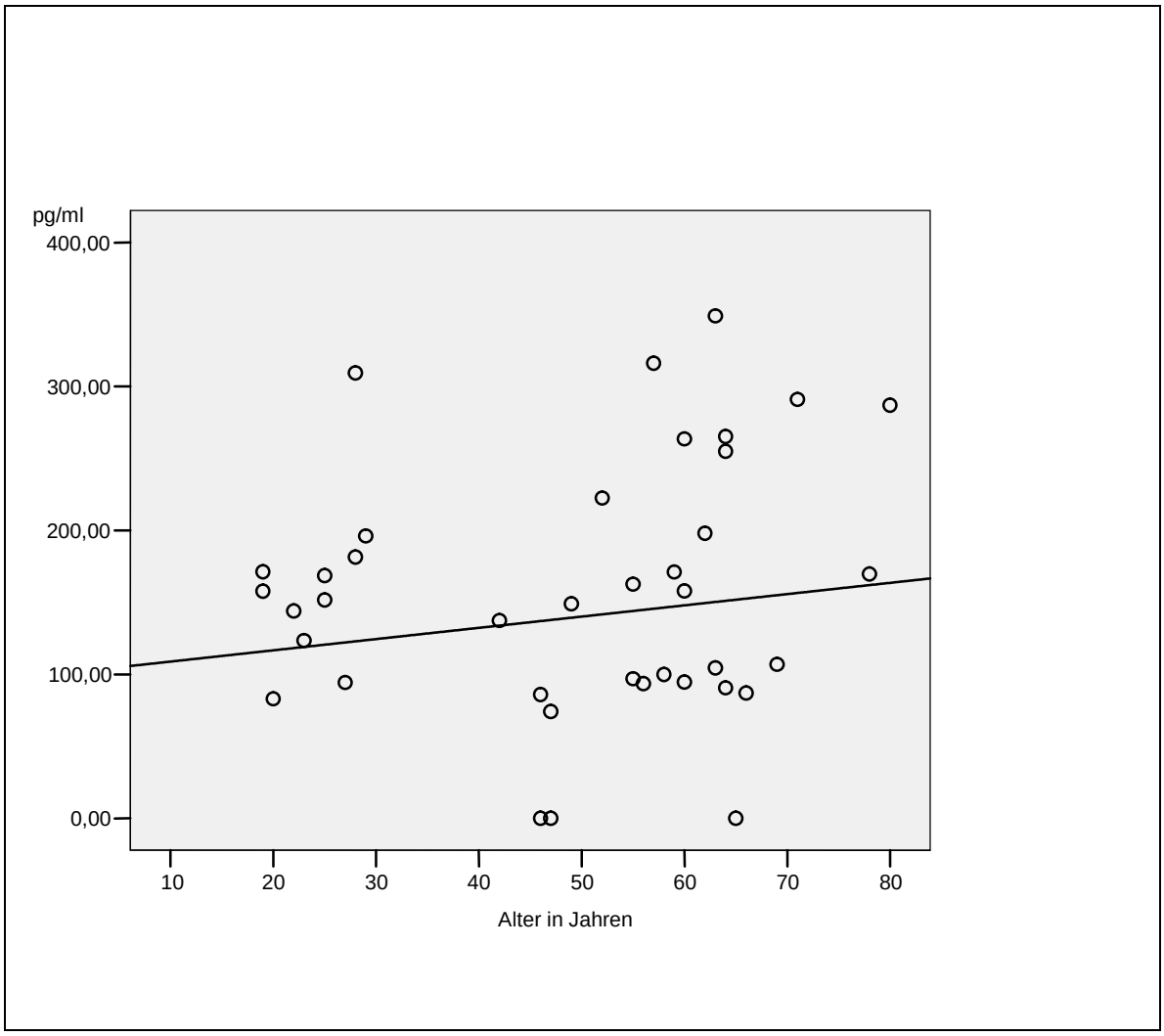

Abbildung 17: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in der Kontroll-Gruppe

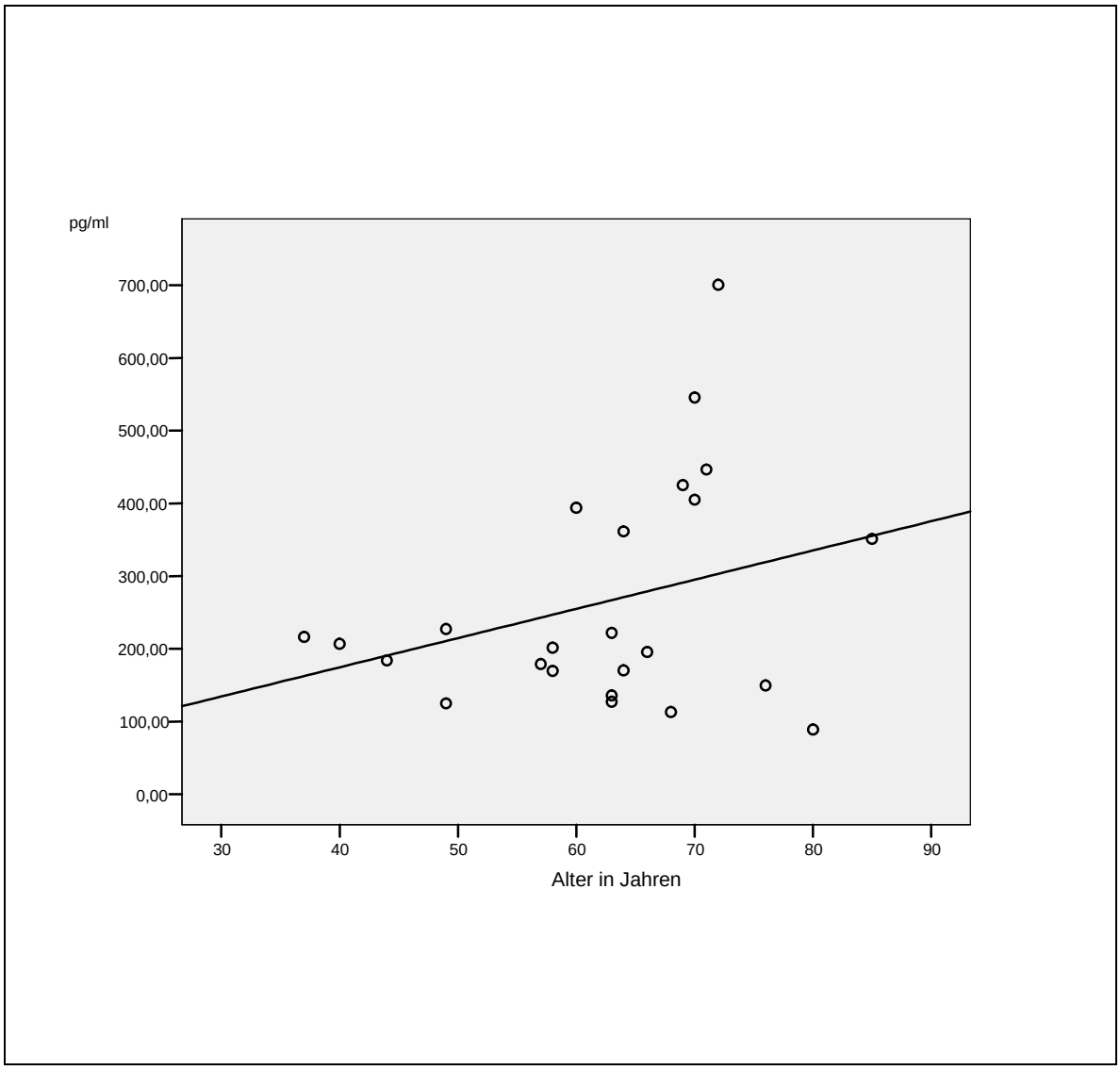

Abbildung 18: Altersabhängigkeit des Tau-Proteins in der Depressions-Gruppe

7.1.4 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität in der Einzelparameteranalyse des Tau-Proteins mit Hilfe der Diskriminanzanalyse

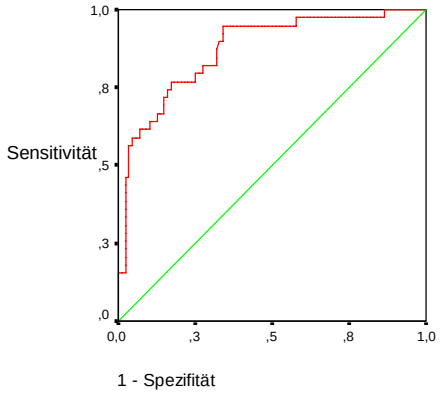

Abbildung 19: ROC-Kurve für Tau-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer-Demenz)

cut-off: 465,26 pg/ml

81,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 56: Sensitivität und Spezifität für das Tau-Protein bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	61,5 %
Spezifität	90,9%

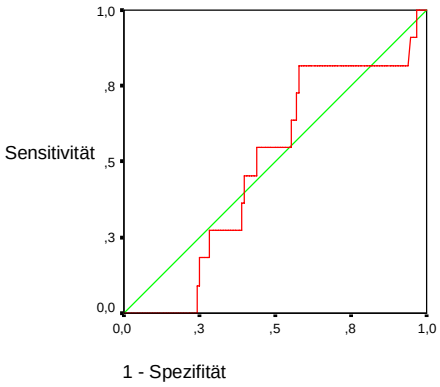

Abbildung 20: ROC-Kurve für Tau-Protein, Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment)

cut-off: 334,82 pg/ml

40,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 57: Sensitivität und Spezifität für das Tau-Protein bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	72,7 %
Spezifität	37,9 %

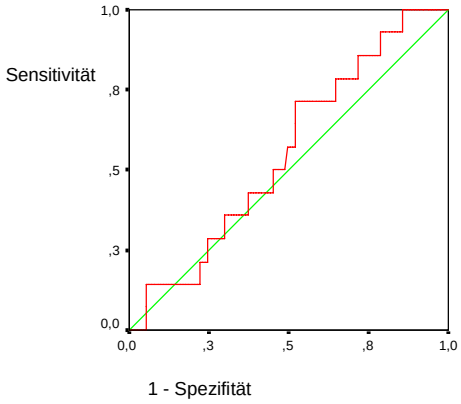

Abbildung 21: ROC-Kurve für Tau-Protein, Vergleich gemischte-/vaskuläre-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 385,42 pg/ml

63,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 58: Sensitivität und Spezifität für das Tau-Protein bei der gemischte/vaskuläre-Demenz-Gruppe

Sensitivität	35,7 %
Spezifität	67,3 %

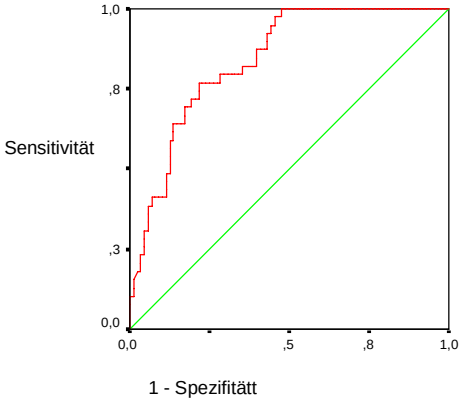

Abbildung 22: ROC-Kurve für Tau-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 317,37 pg/ml

67,7% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 59: Sensitivität und Spezifität für das Tau-Protein bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	97,4 %
Spezifität	54,5 %

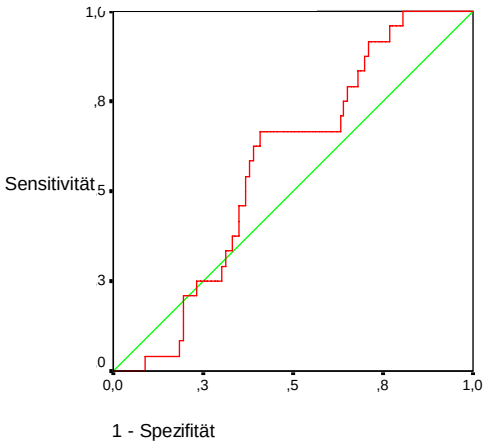

Abbildung 23: ROC-Kurve für Tau-Protein, Vergleich Depressions-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 334,82 pg/ml

43,3% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 60: Sensitivität und Spezifität für das Tau-Protein bei der Depressions-Gruppe

Sensitivität	66,7%
Spezifität	37,9%

7.2 Phospho-Tau

7.2.1 Signifikanztestung

7.2.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils nicht alle normalverteilt.

Tabelle 61 H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
Phospho-Tau	AD	18	39,72
	MCI	6	26,67
	VD+GD	9	24,44
	Kontrollen	20	21,80
	Depression	2	4,50
	Gesamt	55	

Tabelle 62 H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	Phospho-Tau
Chi-Quadrat	17,421
df	4
Asymptotische Signifikanz	,002

Es findet sich eine Signifikanz auf 1 %-Niveau zwischen den Gruppen.

7.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney

Tabelle 63: Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Phospho-Tau			Signifikanz
	AD	MCI	0,125
		VD+GD	0,016
		Kontrollen	0,000
		Depression	0,044
	MCI	VD+GD	0,814
		Kontrollen	0,626
		Depression	0,096
	VD+GD	Kontrollen	0,706
		Depression	0,034
	Kontrollen	Depression	0,052

7.2.3 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

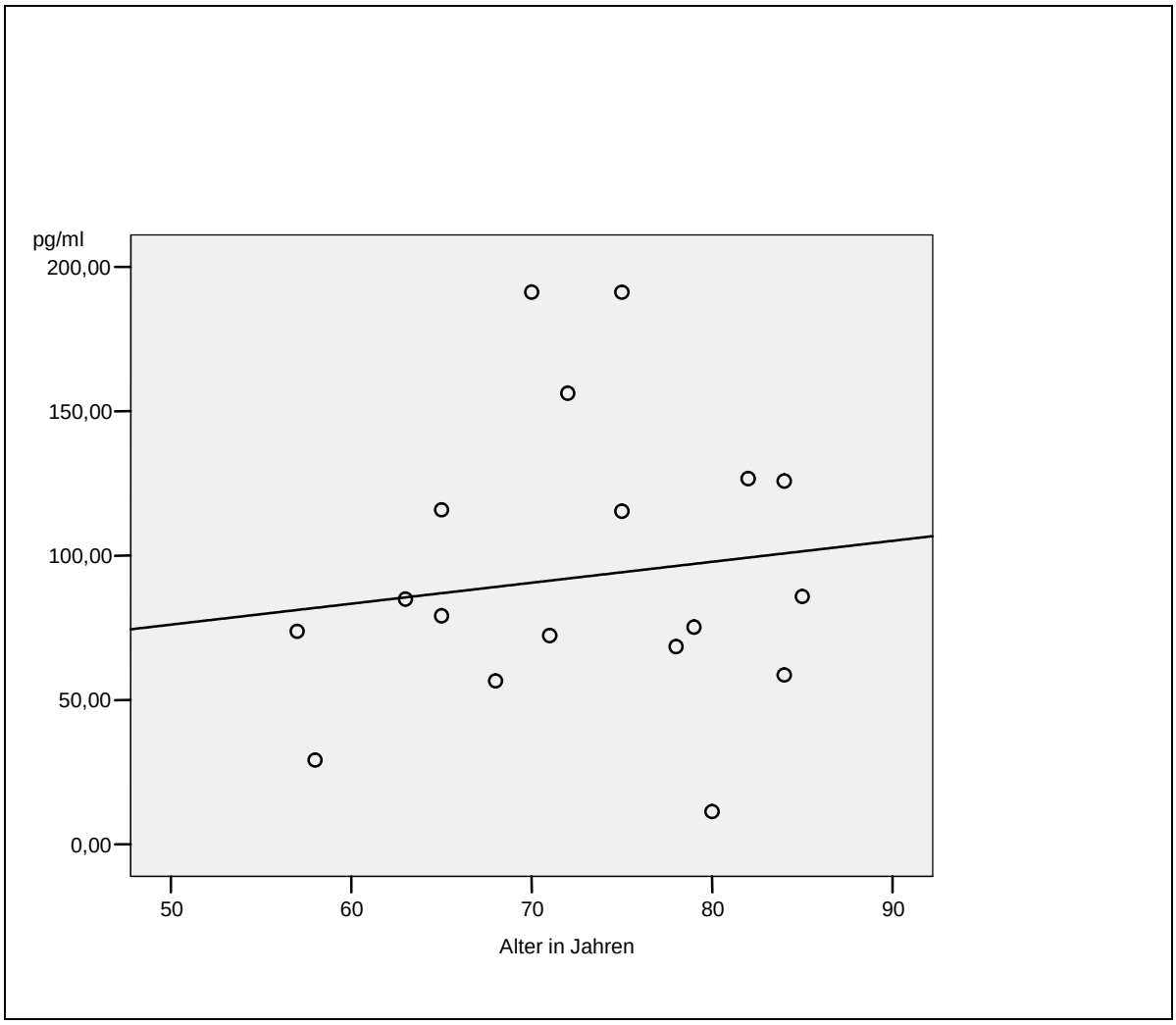

Abbildung 24: Altersabhängigkeit des Phospho-Tau-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

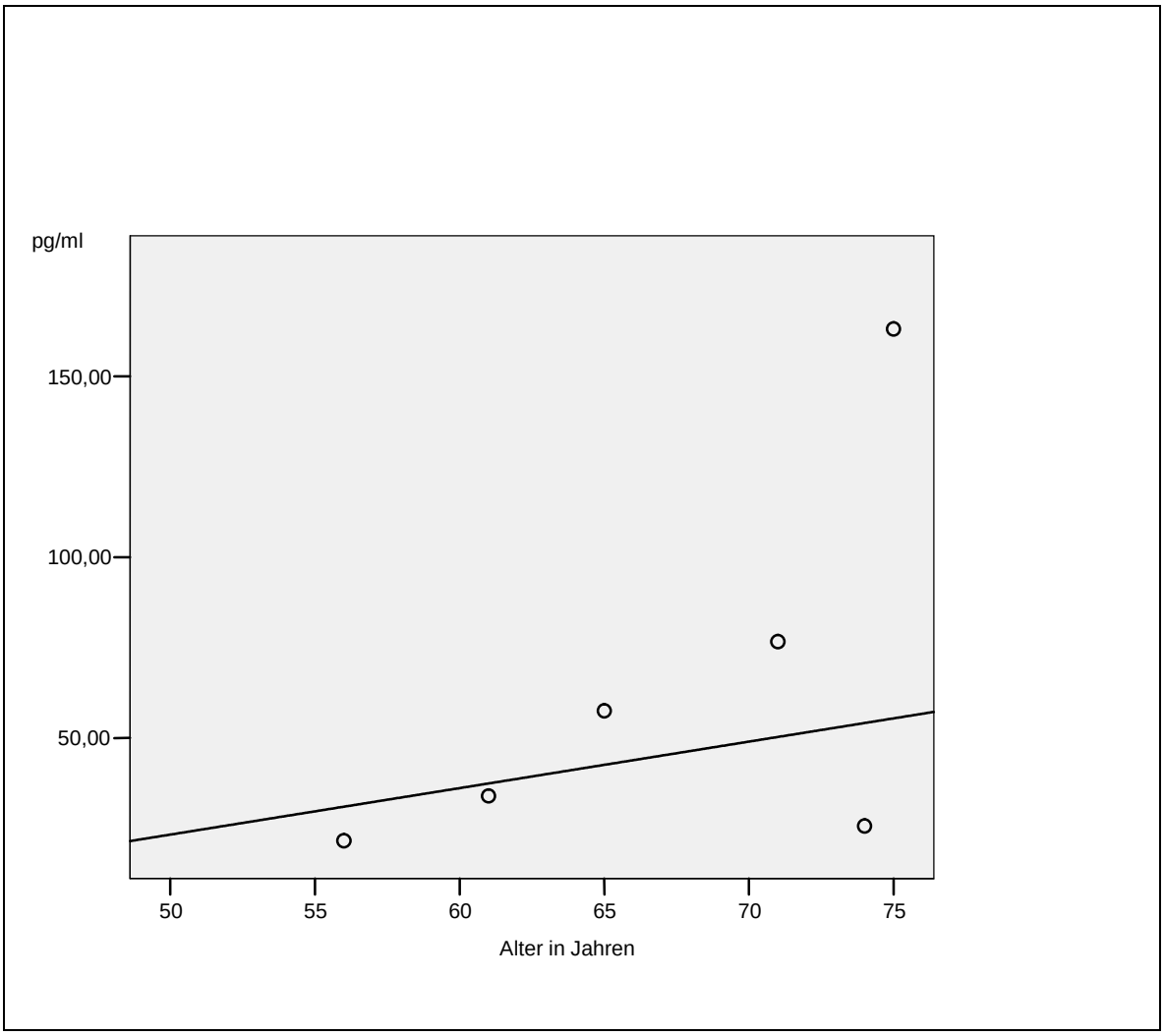

Abbildung 25: Altersabhängigkeit des Phospho-Tau-Proteins in der MCI-Gruppe

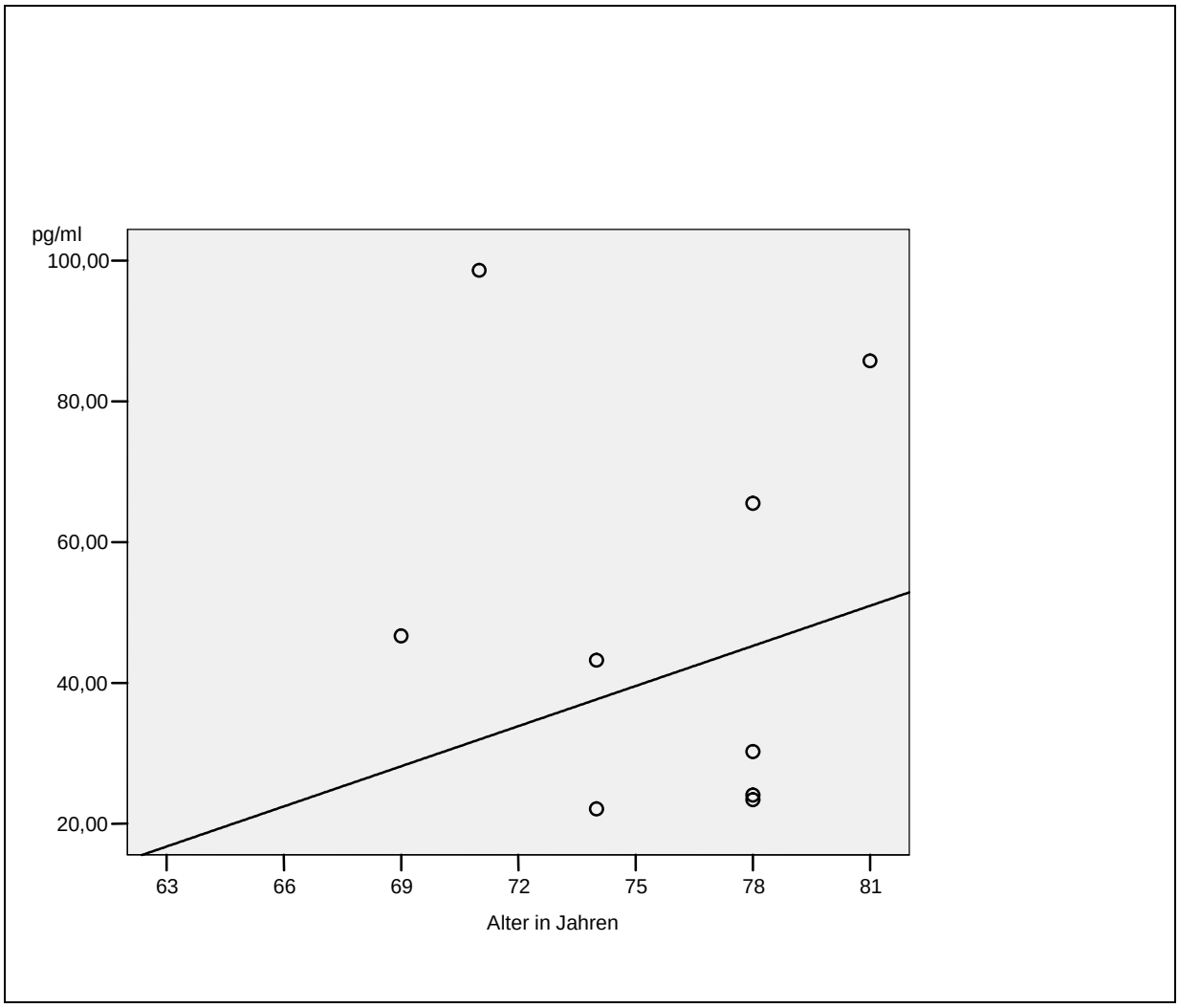

Abbildung 26: Altersabhängigkeit des Phospho-Tau-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

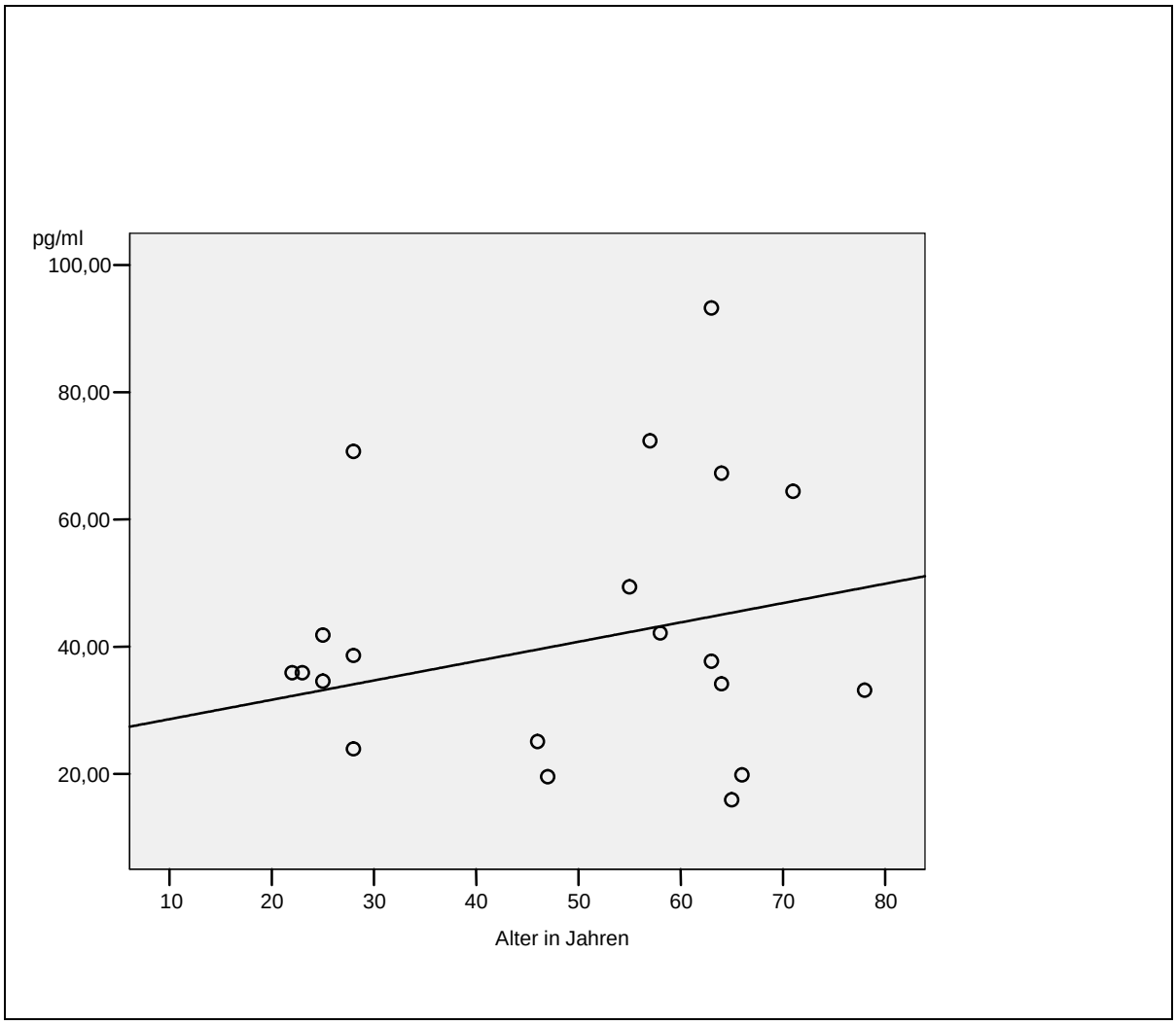

Abbildung 27: Altersabhängigkeit des Phospho-Tau-Proteins in der Kontroll -Gruppe

7.2.4 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Phospho-Tau-Proteins mit der Diskriminanzanalyse

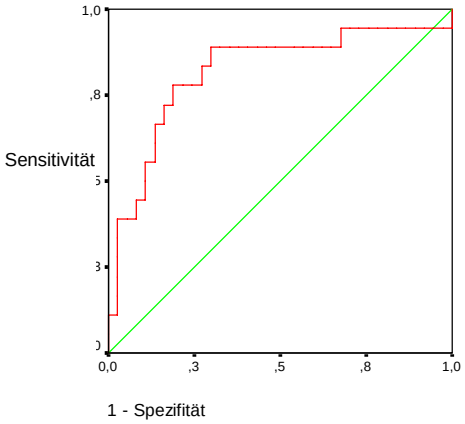

Abbildung 28: ROC-Kurve für Phospho-Tau-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer Demenz-Gruppe)

cut-off: 71,5 pg/ml

80,0% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 64: Sensitivität und Spezifität für das Phospho-Tau-Protein bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	72,2 %
Spezifität	83,3 %

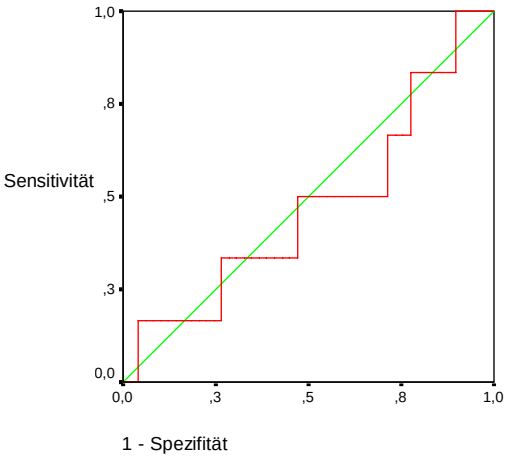

Abbildung 29: ROC-Kurve für Phospho-Tau-Protein, Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment)

cut-off: 61,53 pg/ml

52,7% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 65: Sensitivität und Spezifität für das Phospho-Tau-Protein bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	33,3 %
Spezifität	55,1 %

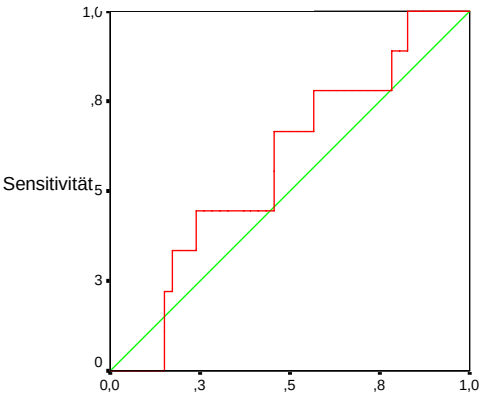

Abbildung 30: : ROC-Kurve für Phospho-Tau-Protein, Vergleich gemischte/vaskuläre-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz-Gruppe)

cut-off: 57,05 pg/ml

52,7% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 66: Sensitivität und Spezifität für das Phospho-Tau-Protein bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	66,7 %
Spezifität	50,0 %

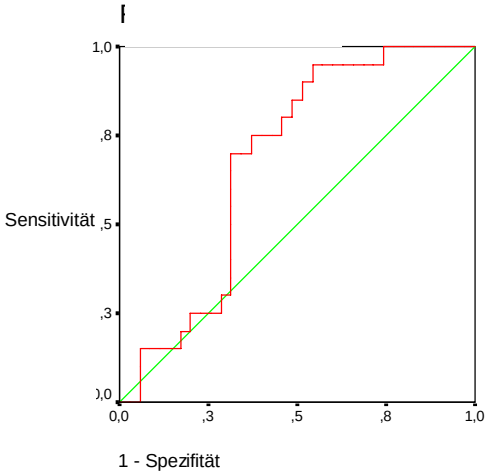

Abbildung 31: ROC-Kurve für Phospho-Tau-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 58,07 pg/ml

63,6% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 67: : Sensitivität und Spezifität für das Phospho-Tau-Protein bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	75,0 %
Spezifität	57,1 %

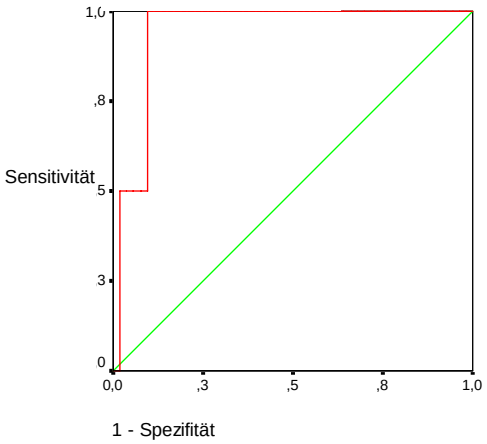

Abbildung 32: ROC-Kurve für Phospho-Tau-Protein, Vergleich Depressions-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 40,22 pg/ml

61,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 68: Sensitivität und Spezifität für das Phospho-Tau-Protein bei der Depressions-Gruppe

Sensitivität	100,0 %
Spezifität	60,4 %

7.3 Beta-Amyloid (1-42) (INNOGENETICS)

7.3.1 Signifikanztestung

7.3.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils nicht alle normalverteilt.

Tabelle 69 H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
Beta-Amyloid (1-42)	AD	38	41,03
	MCI	11	79,18
	VD+GD	15	41,00
	Normale	38	78,26
	Depression	24	82,58
	Gesamt	126	

Tabelle 70 H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	Beta-Amyloid
Chi-Quadrat	34,881
df	4
Asymptotische Signifikanz	0,000

Es liegt beim nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test eine Signifikanz zwischen den Gruppen auf 0,1%-Niveau vor.

7.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney

Tabelle 71: Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta-Amyloid (1-42)			Signifikanz
	AD	MCI	0,004
		VD+GD	0,859
		Kontrollen	0,000
		Depression	0,000
	MCI	VD+GD	0,012
		Kontrollen	0,848
		Depression	0,887
	VD+GD	Kontrollen	0,001
		Depression	0,001
	Normale	Depression	0,573

7.3.3 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

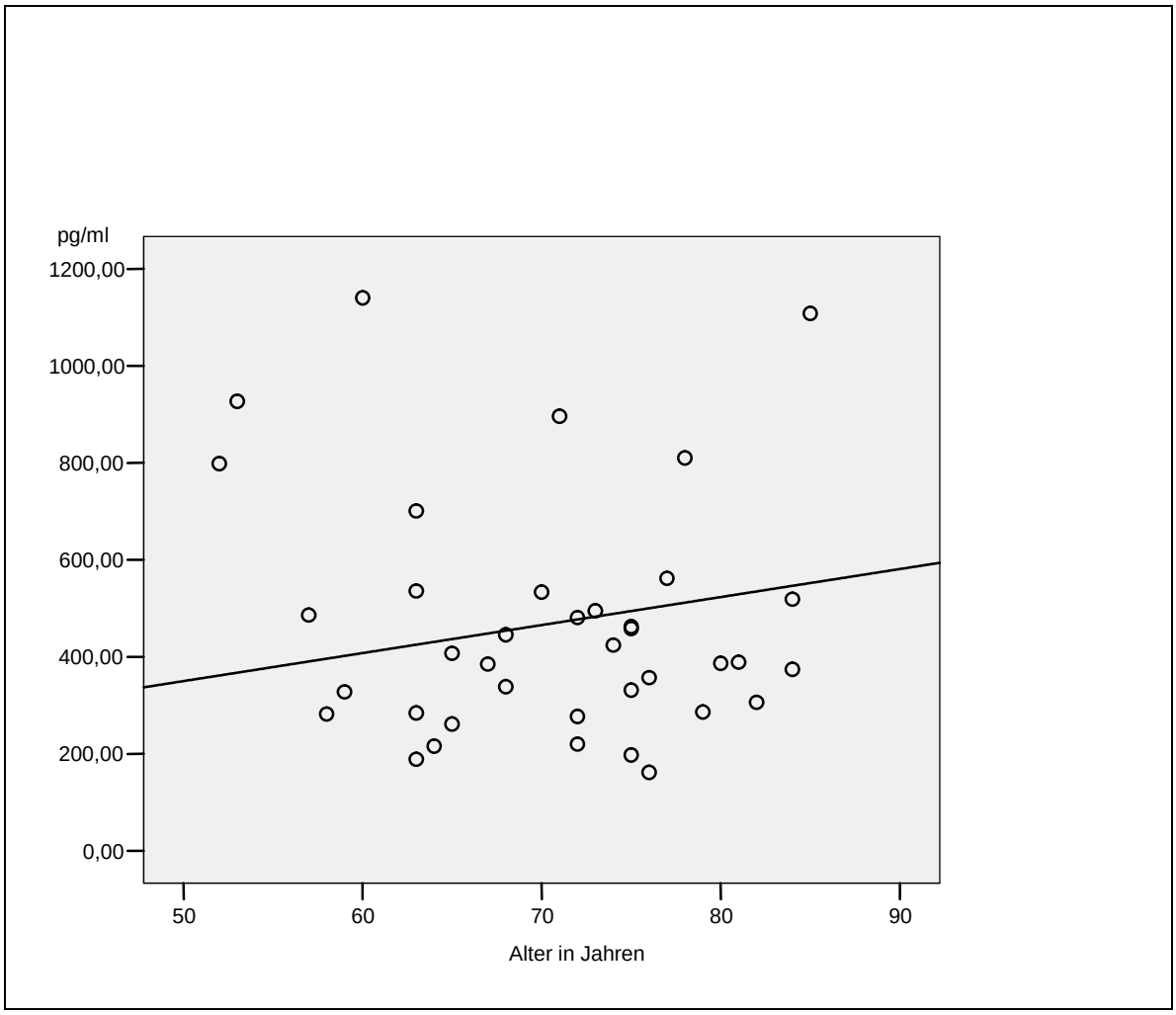

Abbildung 33: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

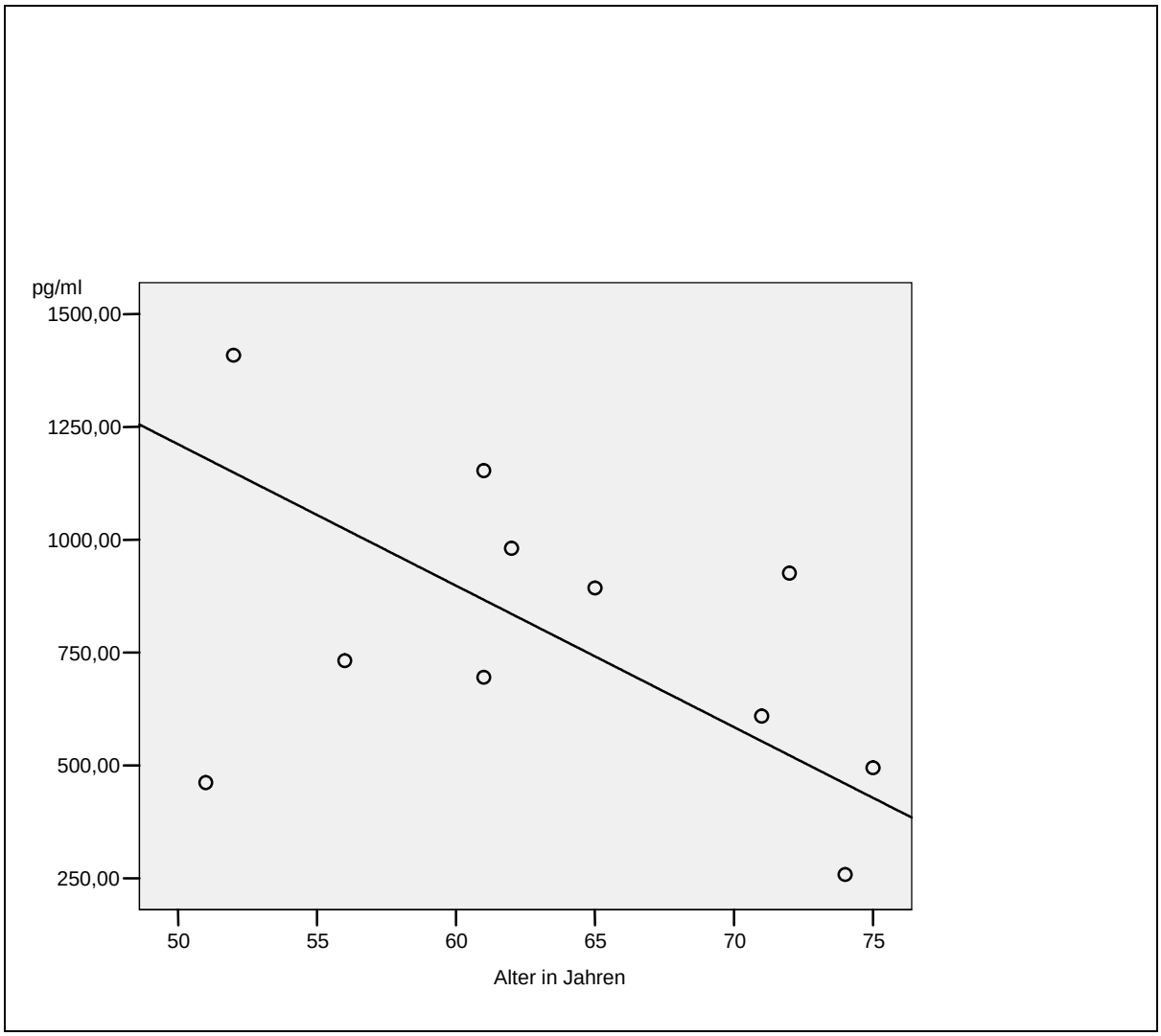

Abbildung 34: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der MCI-Gruppe

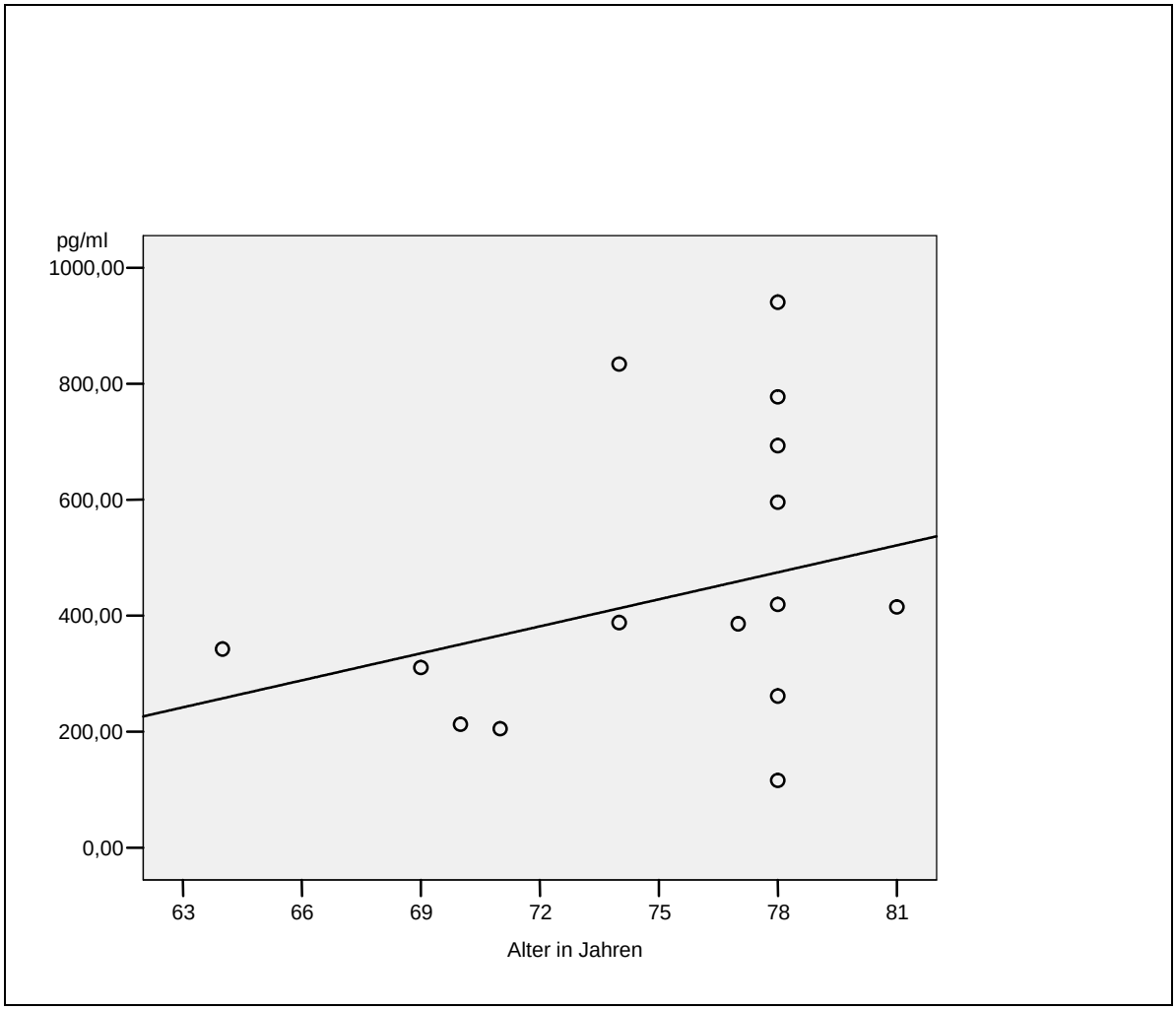

Abbildung 35: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

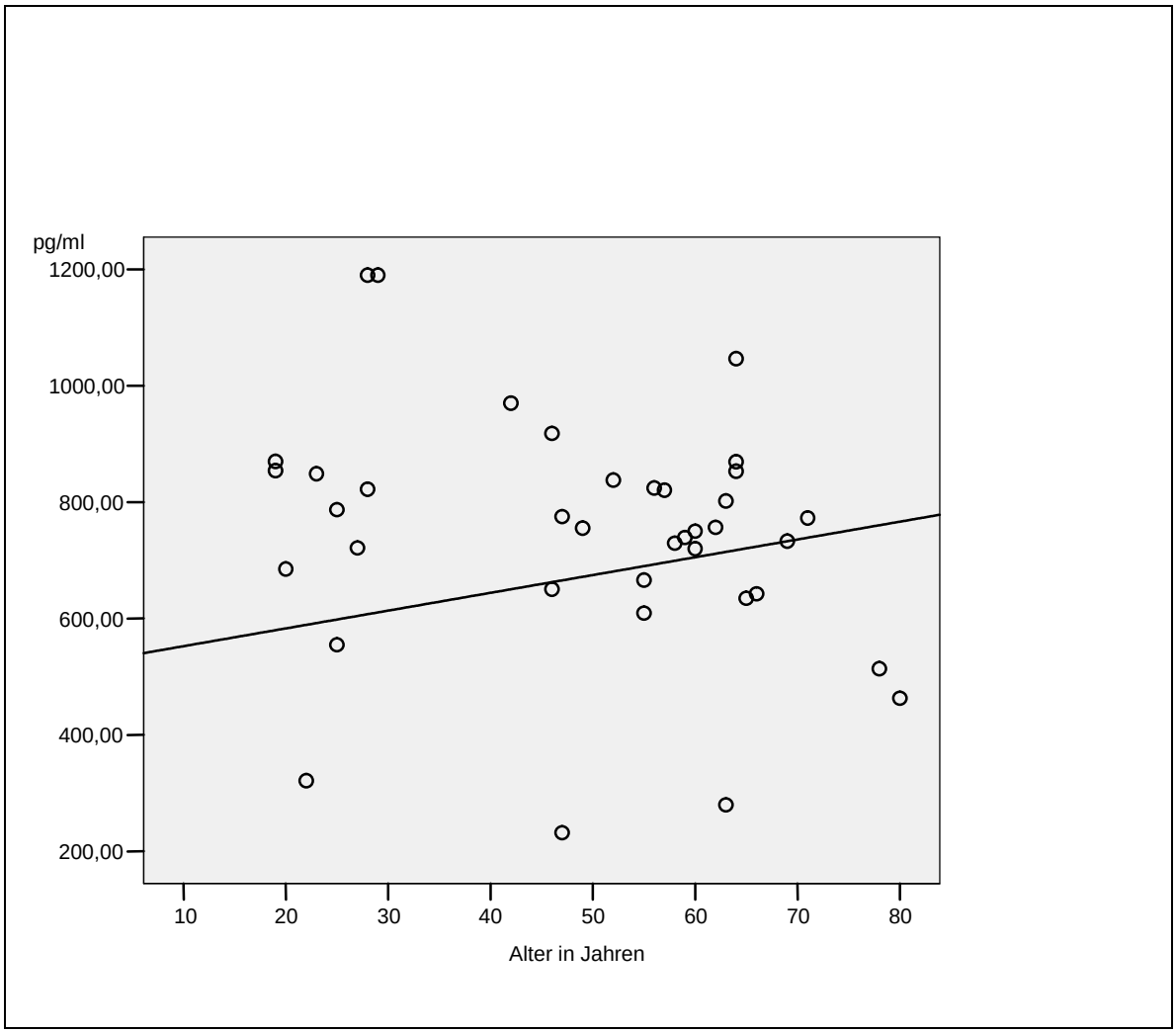

Abbildung 36: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der Kontroll-Gruppe

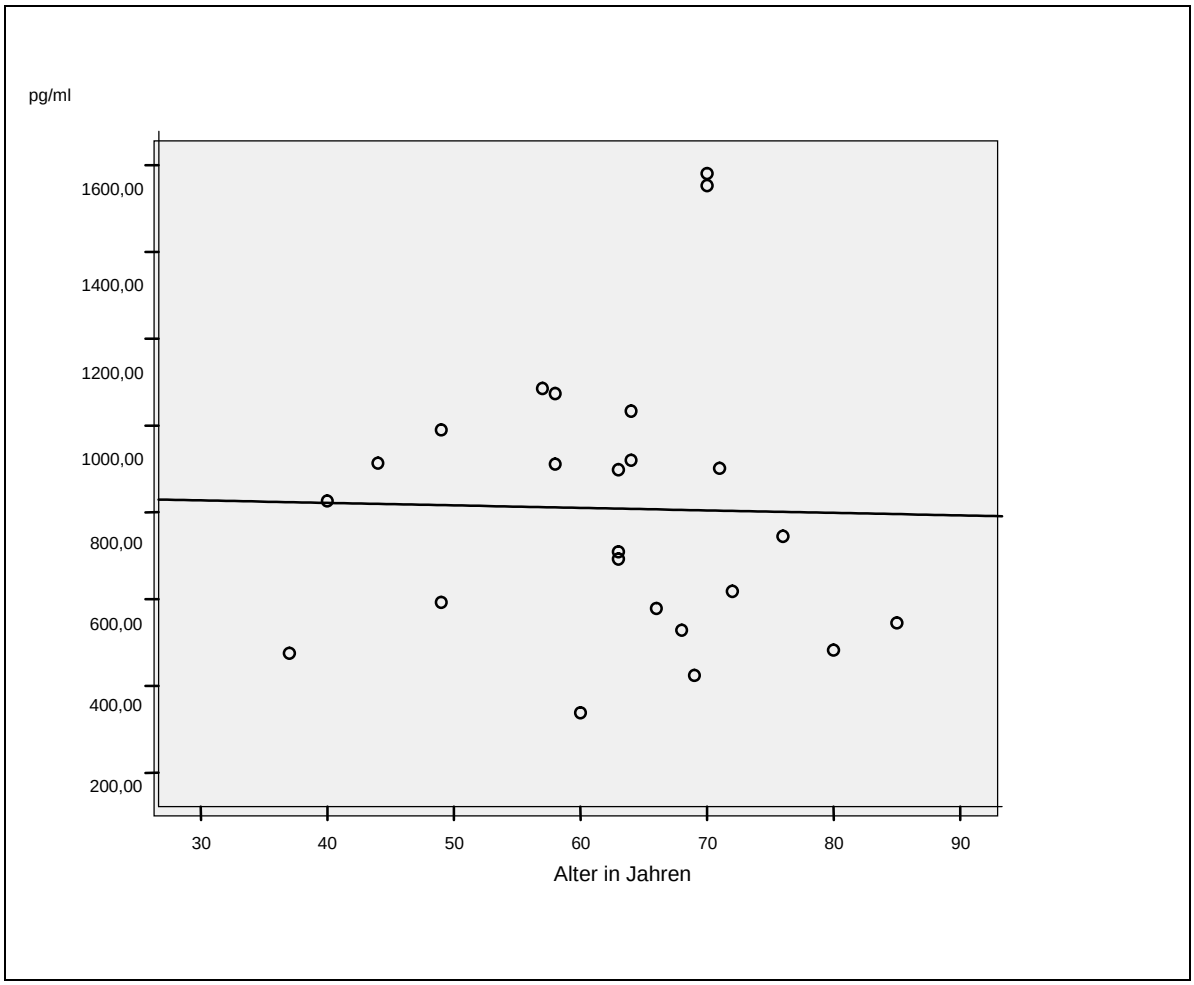

Abbildung 37: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der Depressions-Gruppe

ROC-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloids (1-42) mit der Diskriminanzanalyse

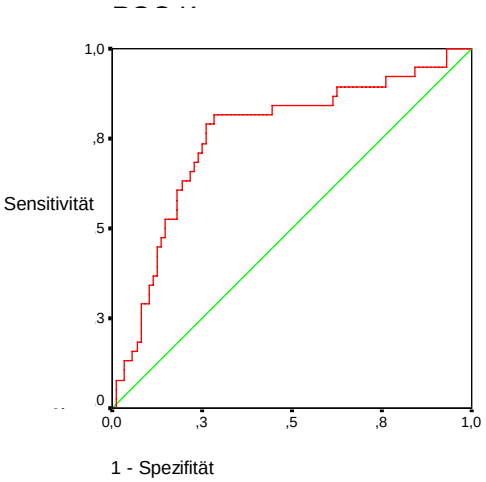

Abbildung 38: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 585,59 pg/ml

73,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 72: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	81,6 %
Spezifität	70,5 %

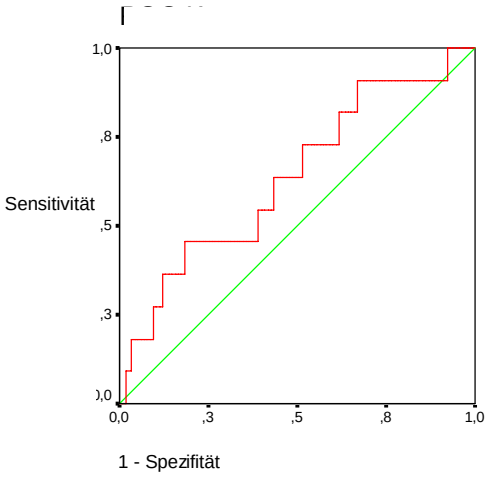

Abbildung 39: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 705,10 pg/ml

57,1% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 73: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der MCI -Gruppe

Sensitivität	54,5 %
Spezifität	57,4 %

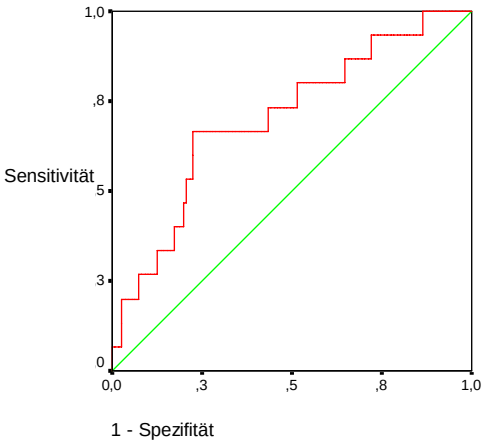

Abbildung 40: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 570,34 pg/ml

59,5% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 74: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	66,7 %
Spezifität	58,6 %

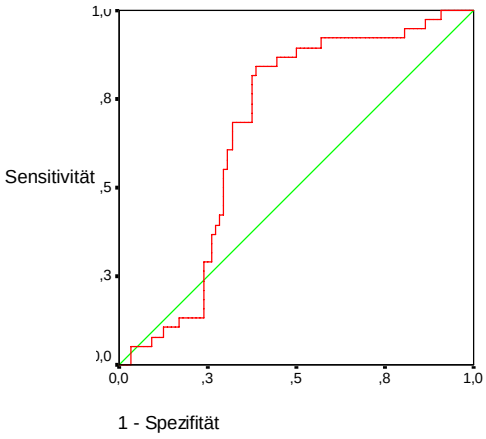

Abbildung 41: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 675,56 pg/ml

65,1% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 75: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	71,1 %
Spezifität	62,5 %

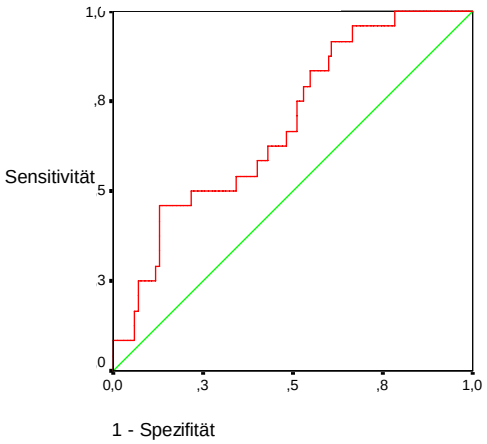

Abbildung 42: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich Depressions-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 705,10 pg/ml

59,5% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 76: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der Depressions-Gruppe

Sensitivität	58,3 %
Spezifität	59,8 %

7.4 Beta-Amyloid (1-42) (The Genetics Company, Zürich)

7.4.1 Signifikanztestung (Beta-Amyloid (1-42), The Genetics Company, Zürich)

7.4.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils alle normalverteilt.

Tabelle 77 H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
Beta-Amyloid (1-42)	AD	29	29,86
	MCI	11	51,09
	VD+GD	12	24,92
	Normale	21	46,38
	Gesamt	73	

Tabelle 78 H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	Beta-Amyloid (1-42)
Chi-Quadrat	16,132
df	3
Asymptotische Signifikanz	0,001

Es findet sich eine Signifikanz auf 0,1%-Niveau zwischen den Gruppen.

7.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney

Tabelle 79: Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz)

Beta- Amyloid (1-42)			Signifikanz
	AD	MCI	0,007
		VD+GD	0,456
		Kontrollen	0,005
	MCI	VD+GD	0,006
		Kontrollen	0,416
	VD+GD	Kontrollen	0,006

7.4.3 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

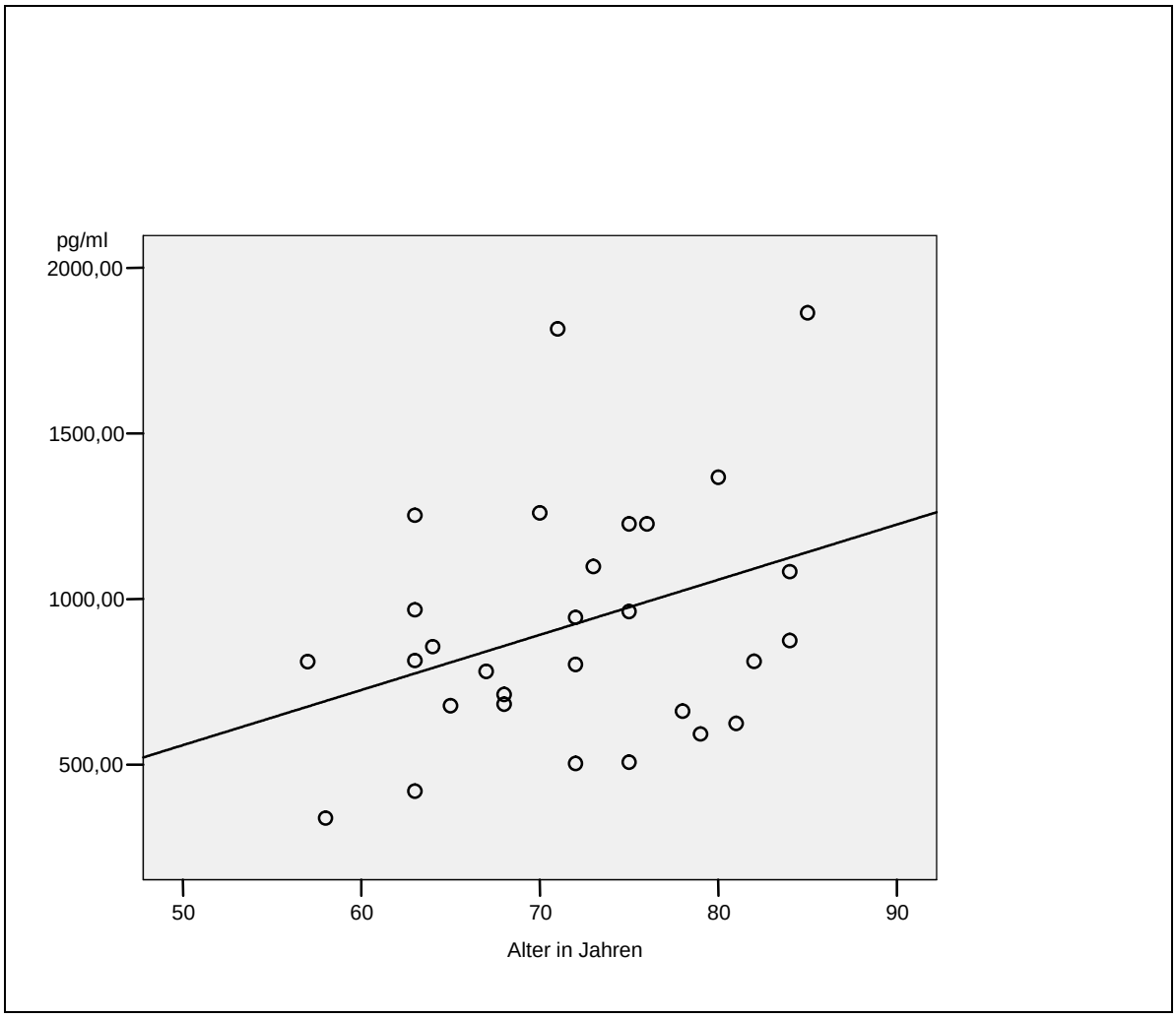

Abbildung 43: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

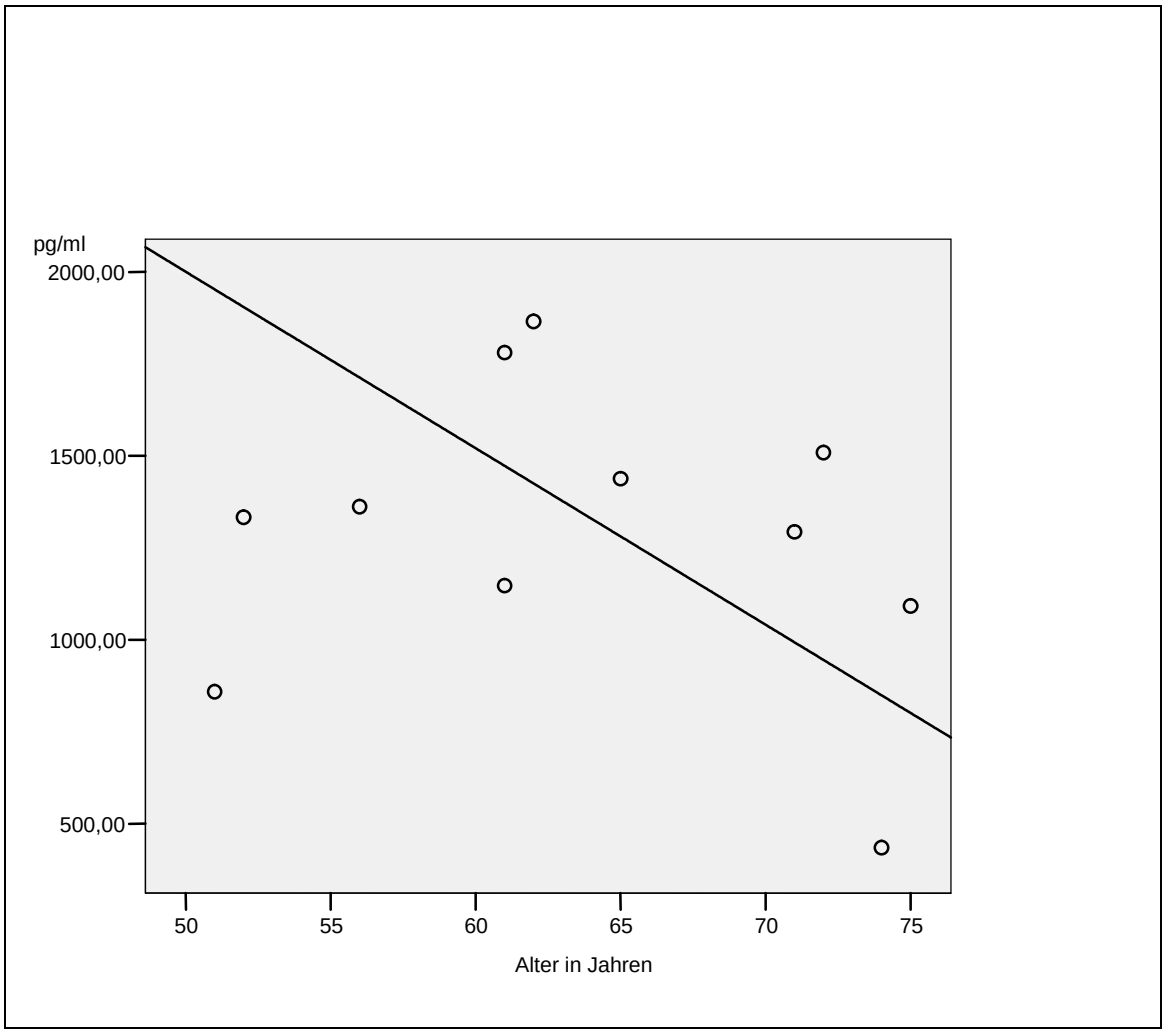

Abbildung 44: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der MCI-Gruppe

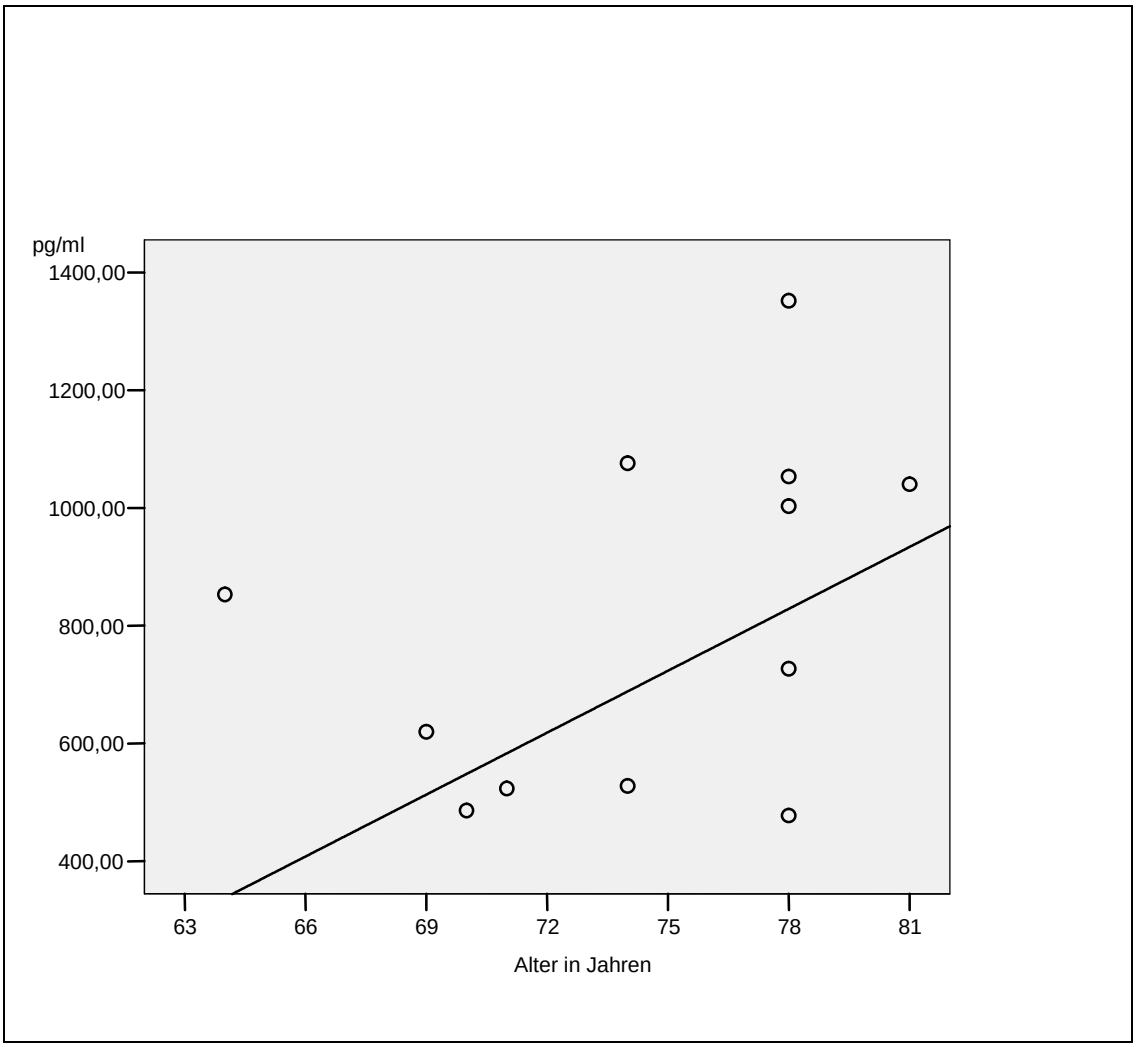

Abbildung 45: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

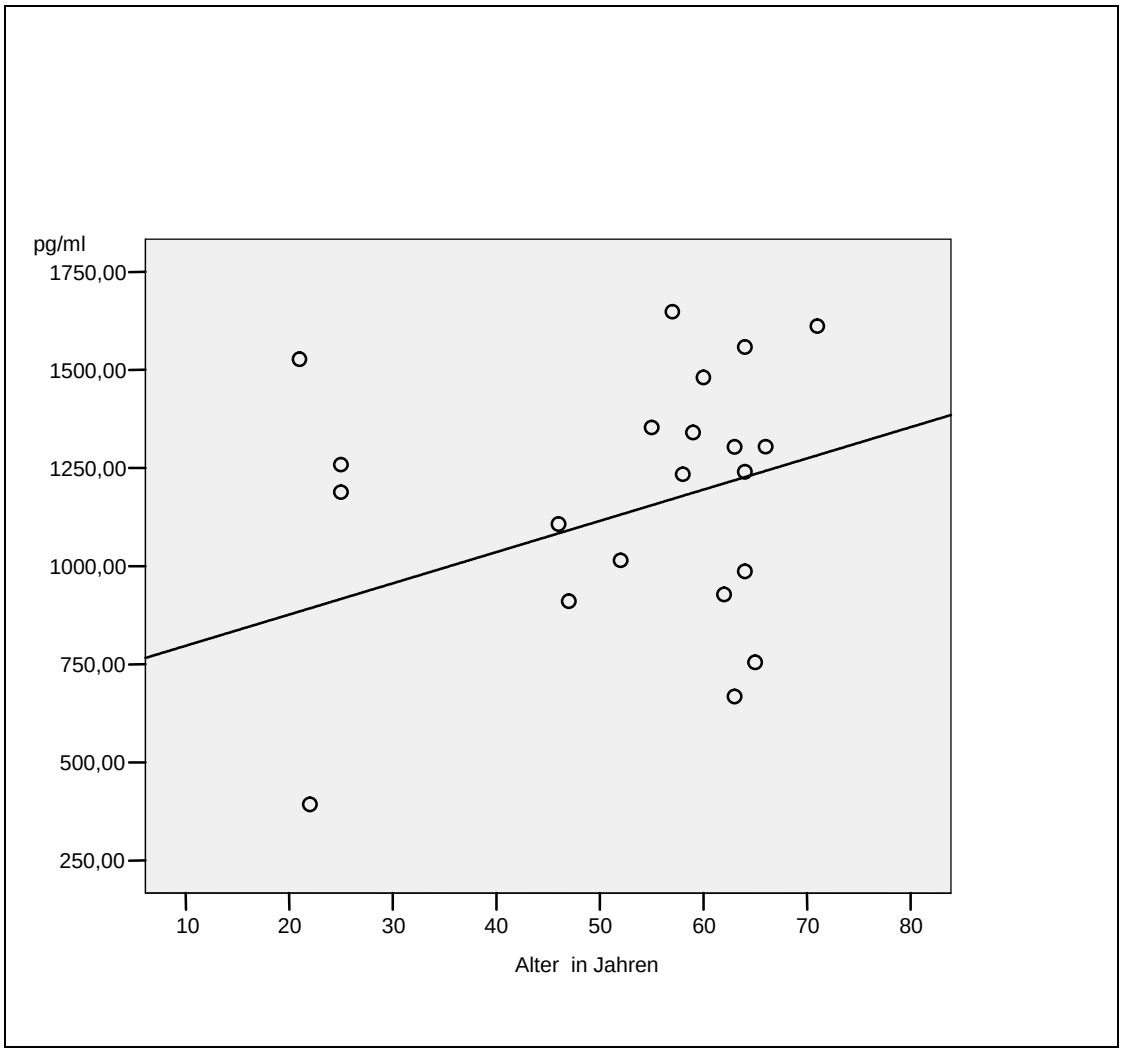

Abbildung 46: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-42)-Proteins in der Kontroll-Gruppe

7.4.4 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloids (1-42) mit der Diskriminanzanalyse

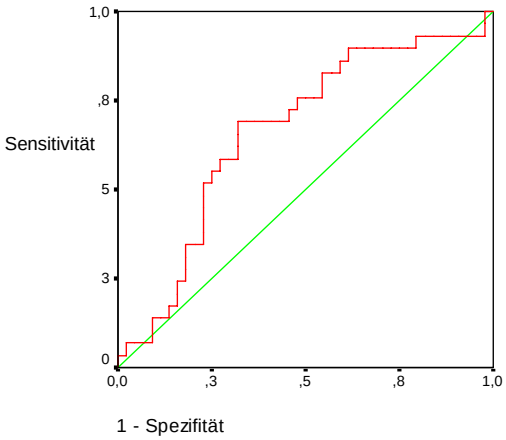

Abbildung 47: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer Demenz-Gruppe)

cut-off: 1008,9 pg/ml

65,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 80: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	69,0 %
Spezifität	63,6 %

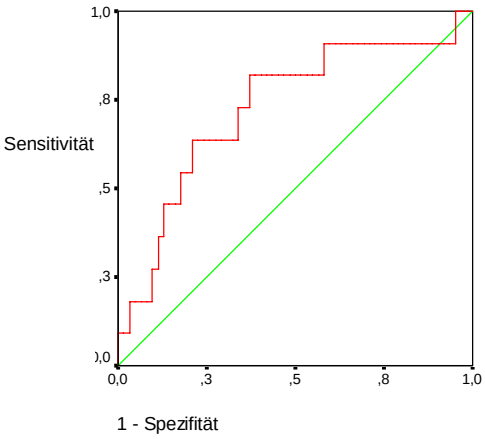

Abbildung 48: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment-Gruppe)

cut-off: 1127,17 pg/ml

67,1% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 81: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	72,7 %
Spezifität	66,1 %

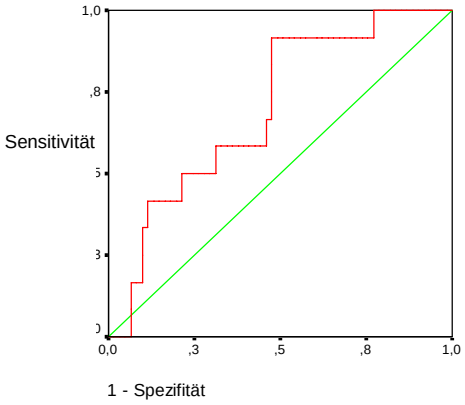

Abbildung 49: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz-Gruppe)

cut-off: 936,07 pg/ml

60,3% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 82: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	58,3 %
Spezifität	60,7 %

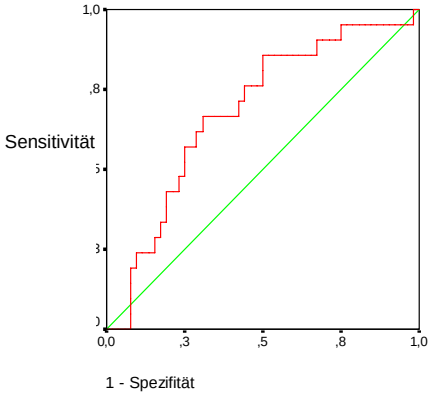

Abbildung 50: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-42)-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 1064,60 pg/ml

63,0% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 83: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-42)-Protein bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	66,7 %
Spezifität	61,5 %

7.5 Beta-Aymloid (1-40) (The Genetics Company, Zürich)

7.5.1 Signifikanztestung

7.5.1.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils alle normalverteilt

Tabelle 84 H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
Beta-Amyloid (1-40)	AD	30	36,63
	MCI	11	37,36
	VD+GD	11	28,82
	Kontrollen	20	40,05
	Gesamt	72	

Tabelle 85 H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	Beta-Amyloid (1-40)
Chi-Quadrat	2,077
df	3
Asymptotische Signifikanz	0,556

Es findet sich keine Signifikanz zwischen den Gruppen.

7.5.2 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

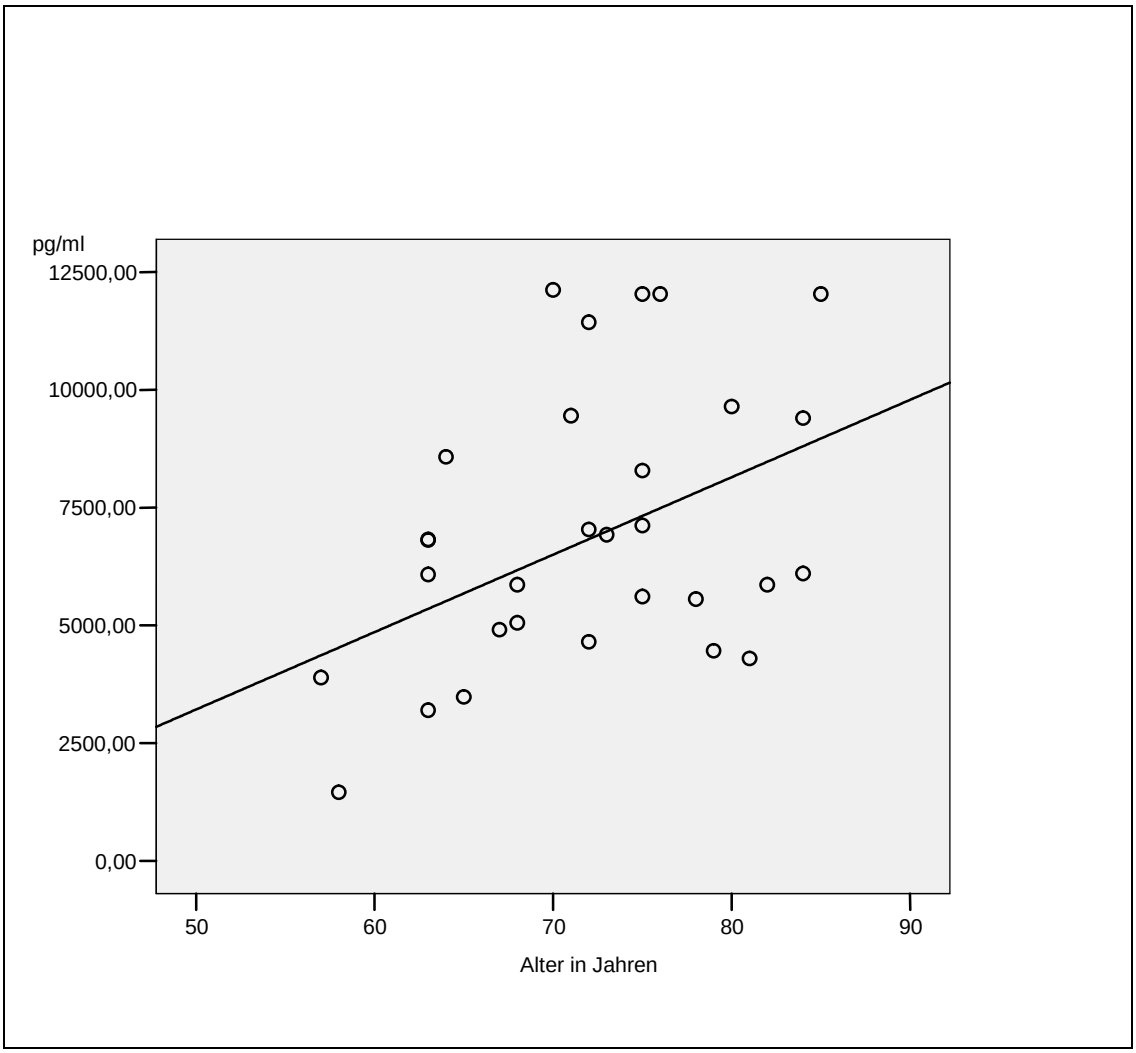

Abbildung 51: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-40)-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

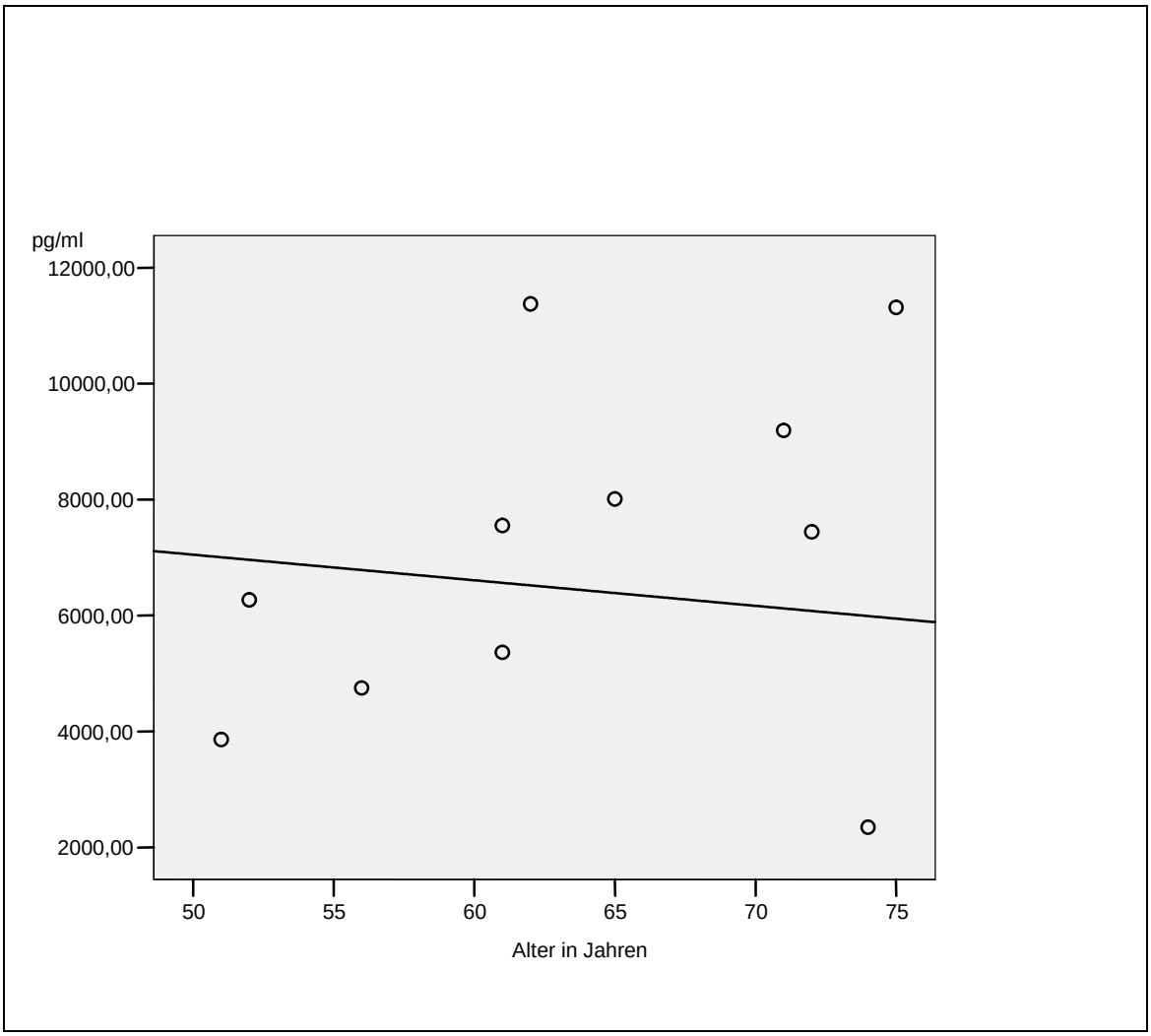

Abbildung 52: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-40)-Proteins in der MCI-Gruppe

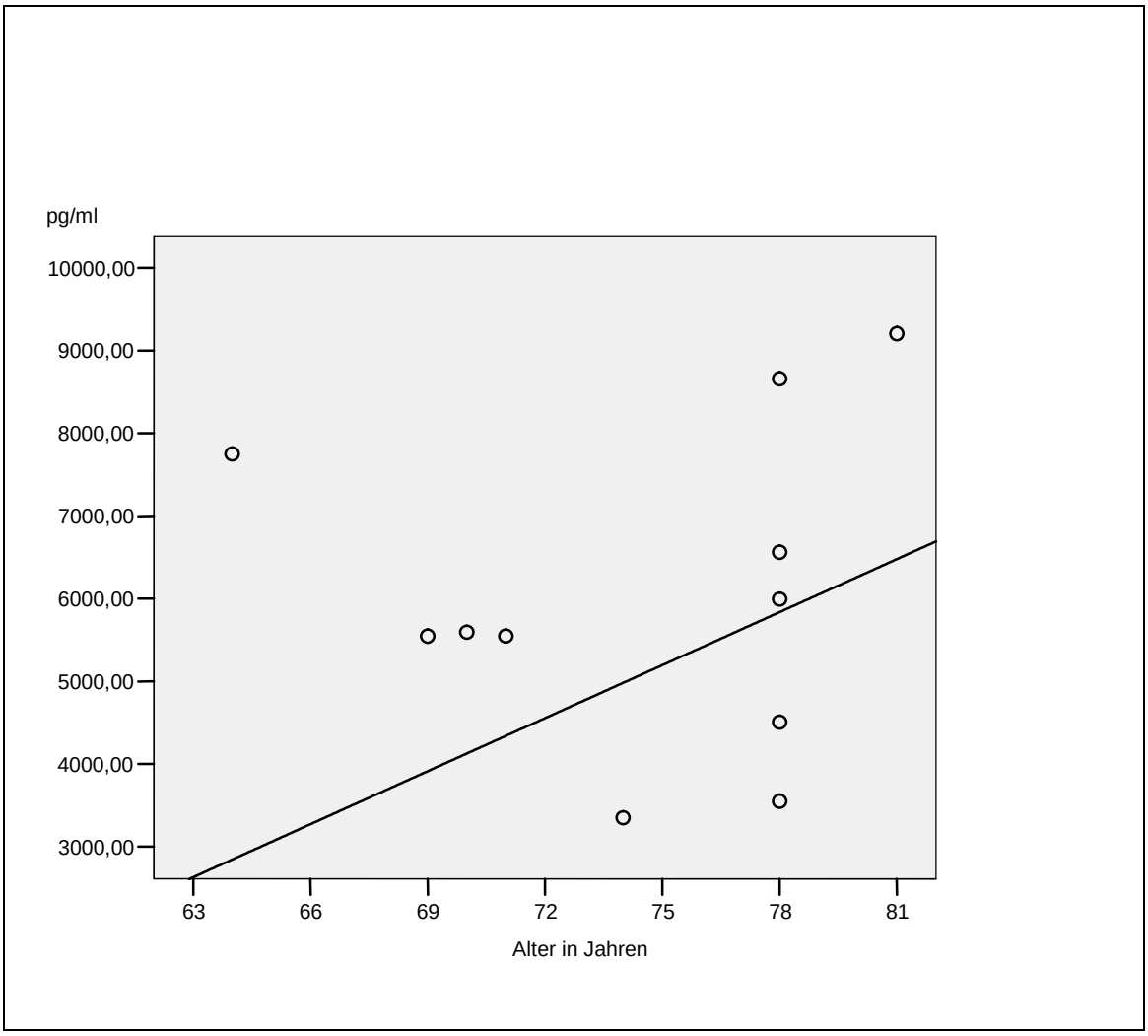

Abbildung 53: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-40)-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

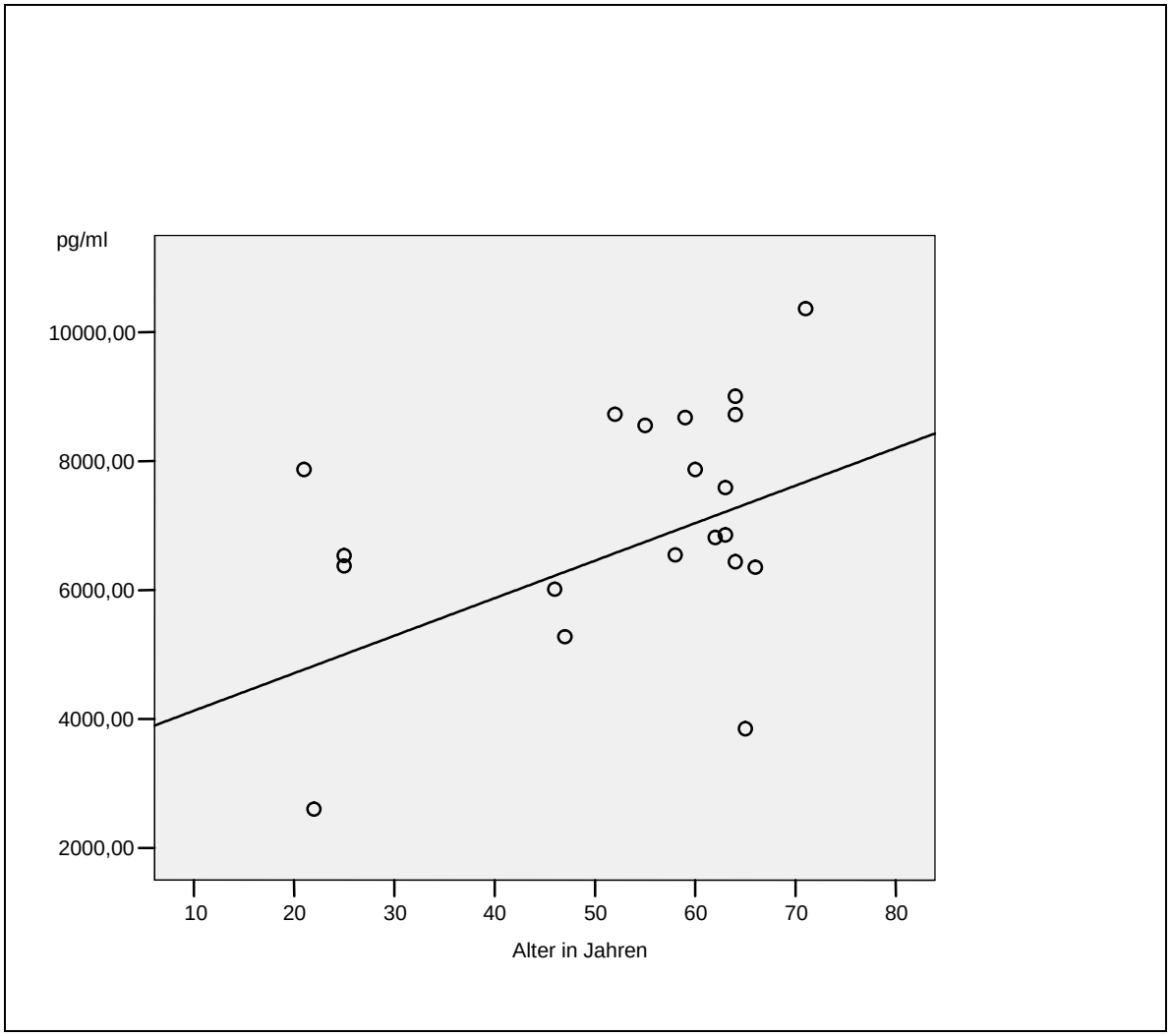

Abbildung 54: Altersabhängigkeit des Beta-Amyloid (1-40)-Proteins in der Kontroll-Gruppe

7.5.3 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloids (1-40) mit der Diskriminanzanalyse

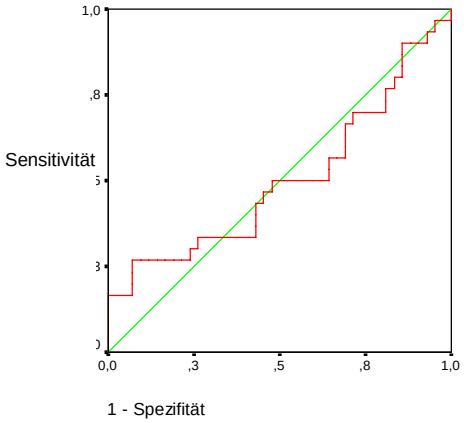

Abbildung 55: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-40)-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer Demenz-Gruppe)

cut-off: 6889,39 pg/ml

51,4% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 86: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-40)-Protein bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	43,3 %
Spezifität	47,1 %

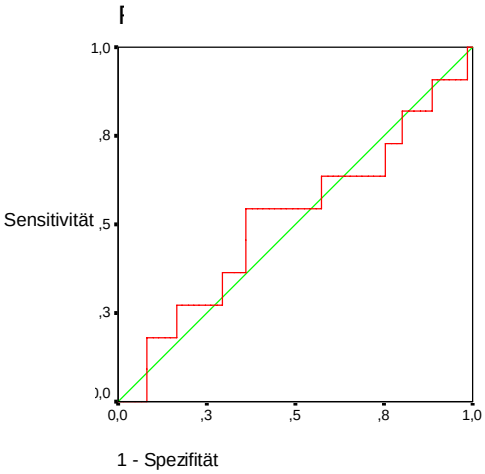

Abbildung 56: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-40)-Protein, Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment Gruppe)

cut-off: 6979,78 pg/ml

59,7% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 87: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-40)-Protein bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	54,5 %
Spezifität	60,7 %

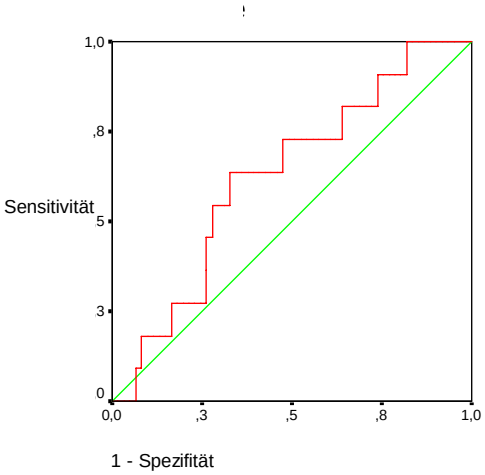

Abbildung 57: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-40)-Protein, Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz-Gruppe)

cut-off: 6487,01 pg/ml

56,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 88: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-40)-Protein bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	63,6 %
Spezifität	55,7 %

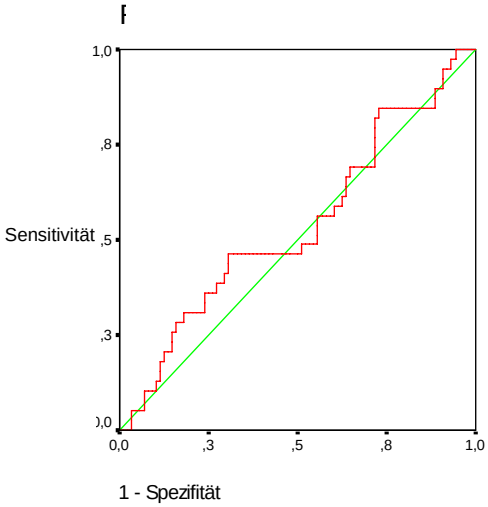

Abbildung 58: ROC-Kurve für Beta-Amyloid-(1-40)-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 6979,78 pg/ml

55,6% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 89: Sensitivität und Spezifität des Beta-Amyloid-(1-40)-Protein bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	45,0 %
Spezifität	59,6%

7.6 Beta-Amyloid Ratio (1-42/40) x 10

7.6.1 Signifikanztestung

7.6.1.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils nicht alle normalverteilt.

Tabelle 90: H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, R42/40 x 10: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10)

		N	Mittlerer Rang
R42/40x10	AD	29	28,97
	MCI	11	52,55
	VD+GD	11	25,64
	Normale	20	42,80
	Gesamt	71	

Tabelle 91: H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung (Abkürzungen: R42/40 x 10: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x

	R4240x10
Chi-Quadrat	15,382
df	3
Asymptotische Signifikanz	0,002

Es liegt beim nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test eine Signifikanz zwischen den Gruppen auf 1%-Niveau vor.

Tabelle 92: Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, R42/40 x 10: Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10))

R42/40x10			Signifikanz
	AD	MCI	0,003
		VD+GD	0,660
		Kontrollen	0,015
	MCI	VD+GD	0,009
		Kontrollen	0,076
	VD+GD	Kontrollen	0,013

7.6.2 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

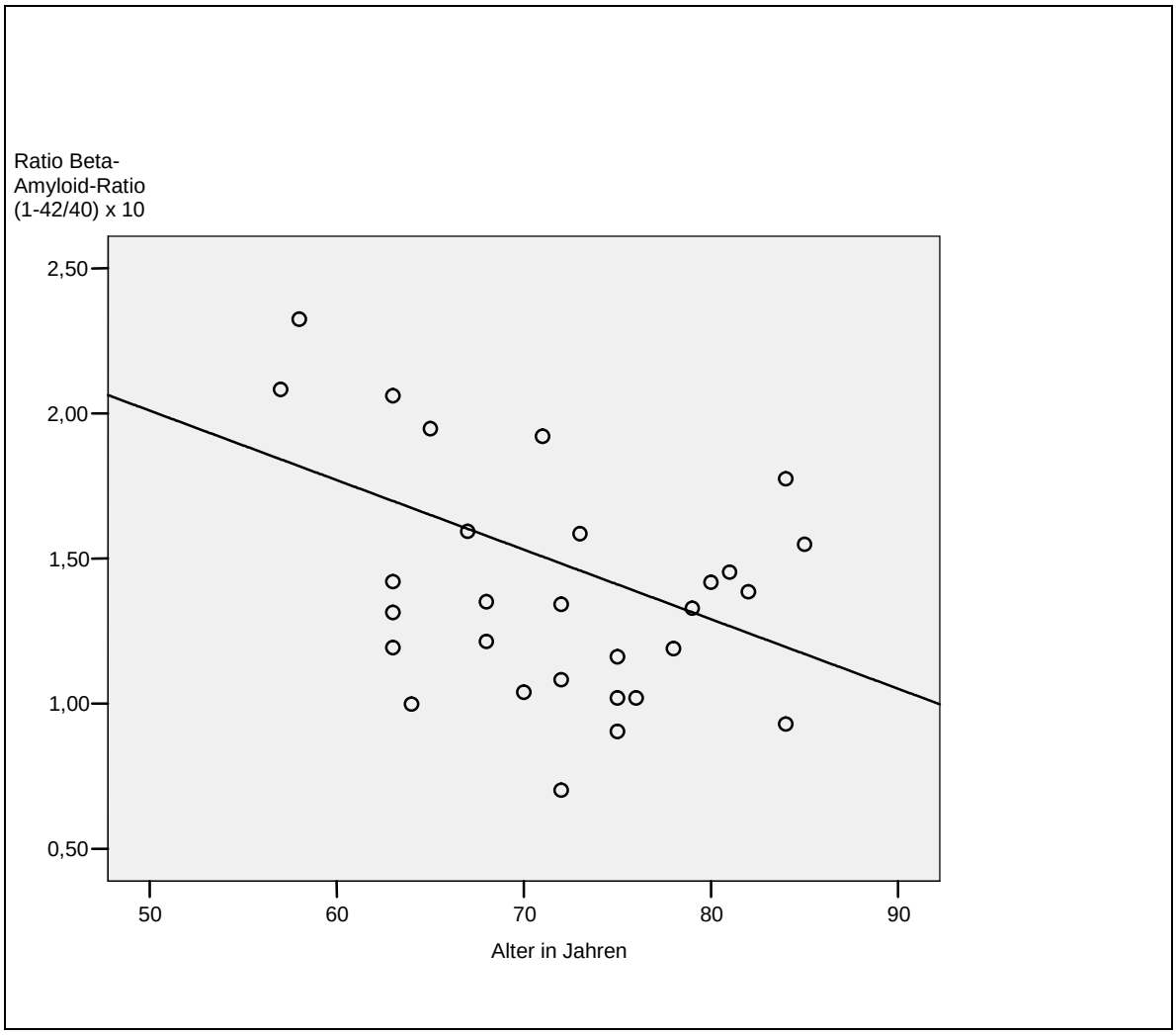

Abbildung 59: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid (1-42/40) x 10 in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

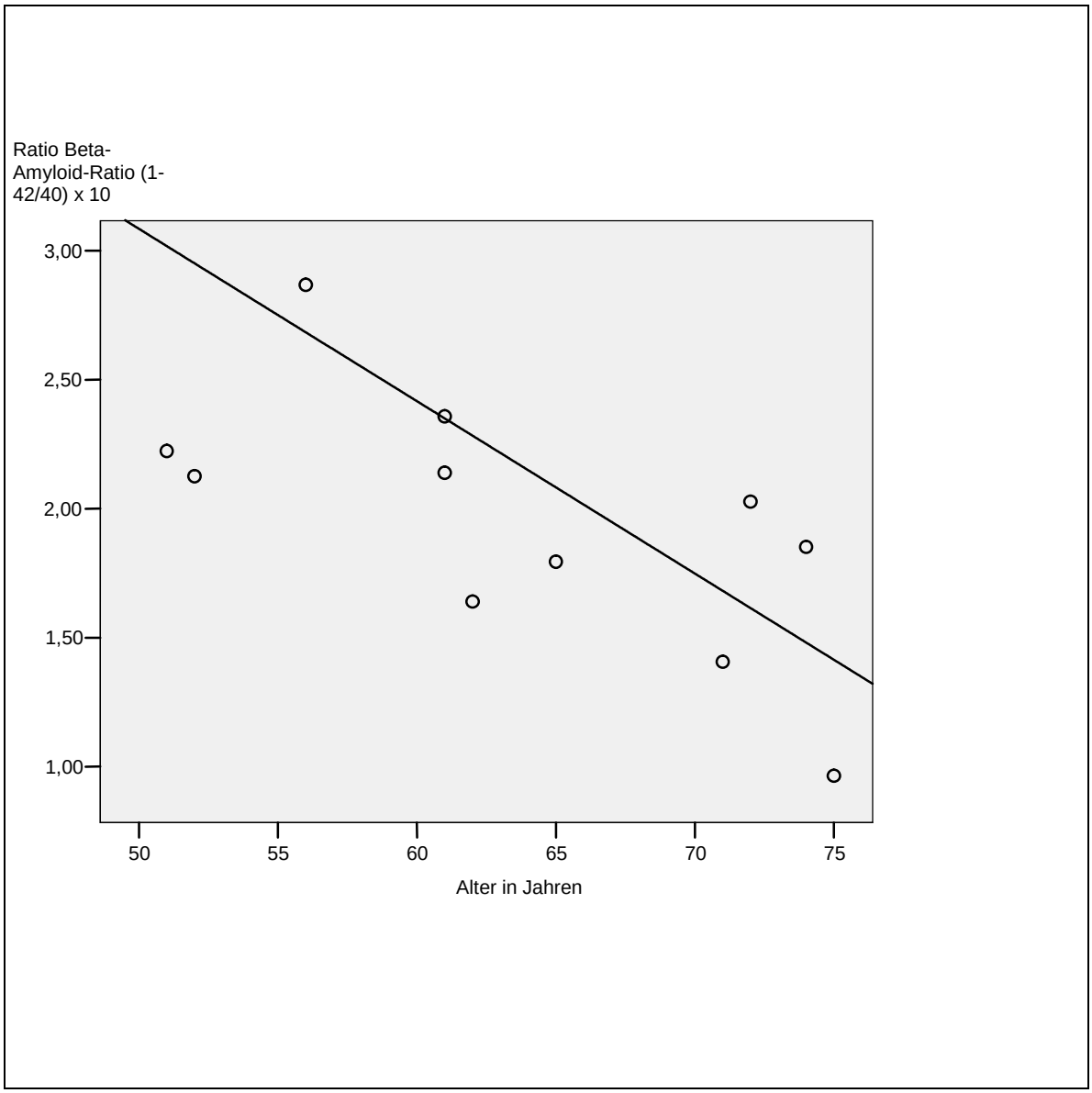

Abbildung 60: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid (1-42/40) x 10 in der MCI-Gruppe

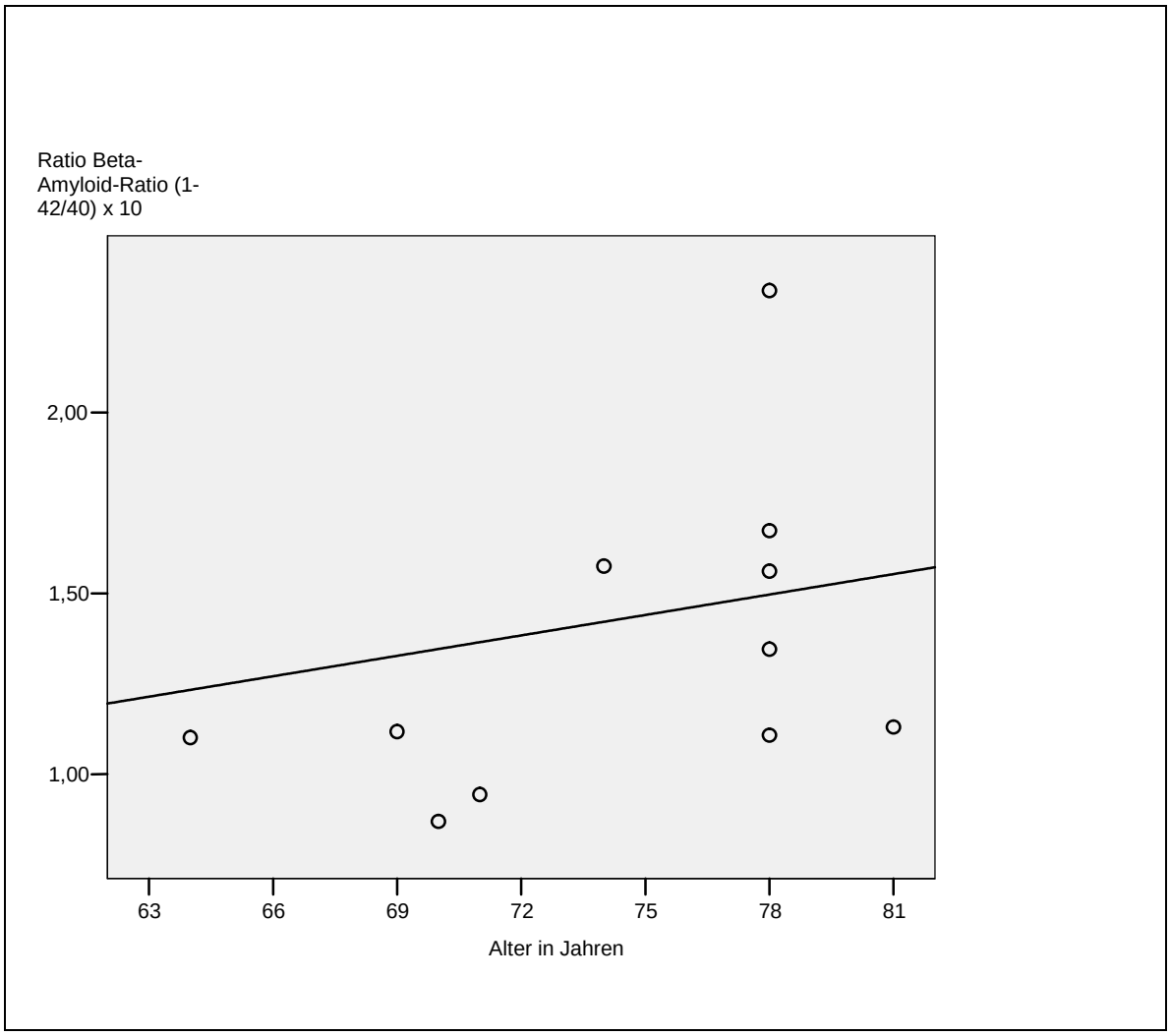

Abbildung 61: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid (1-42/40) x 10 in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

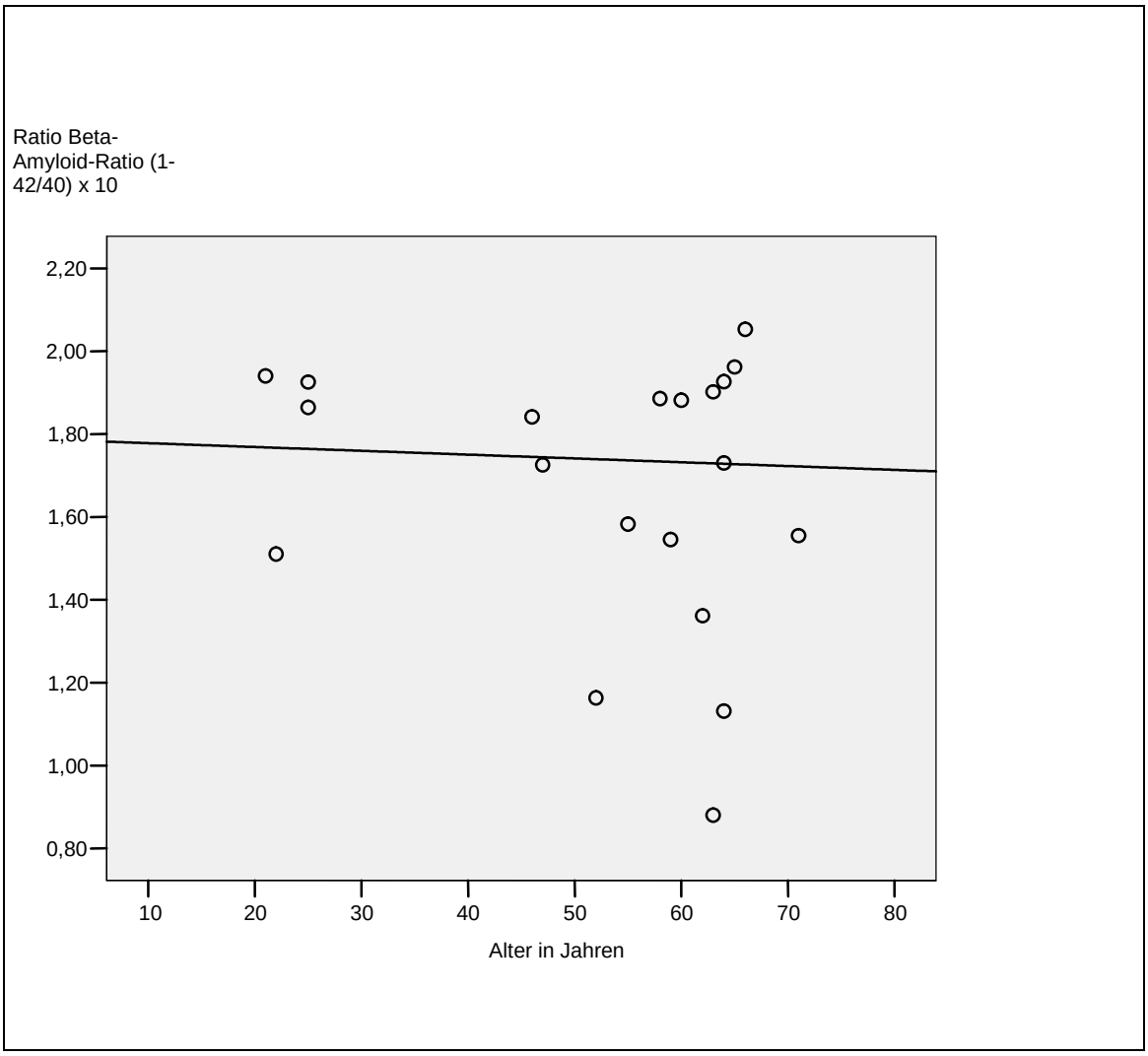

Abbildung 62: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid (1-42/40) x 10 in der Kontroll-Gruppe

7.6.3 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Beta-Amyloid-Ratio (1-42/40) x 10 mit der Diskriminanzanalyse

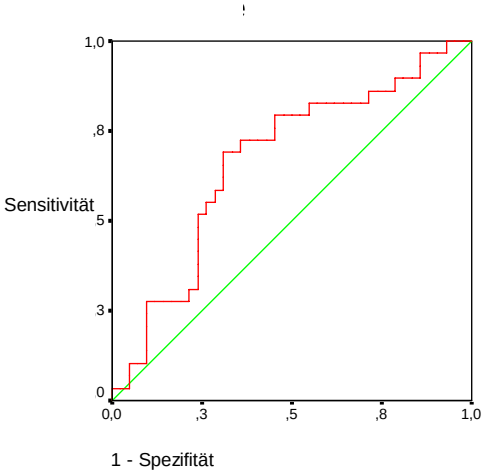

Abbildung 63: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-42/40), Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer Demenz-Gruppe)

cut-off: 1,53

67,6% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 93: **Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-42/40) bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe**

Sensitivität	69,0 %
Spezifität	66,7 %

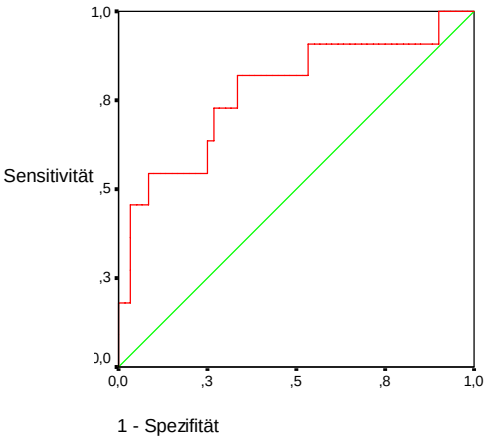

Abbildung 64: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-42/40), Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive-Impairment-Gruppe)

cut-off: 1,70

69,0% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 94: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-42/40) bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	72,7 %
Spezifität	68,3 %

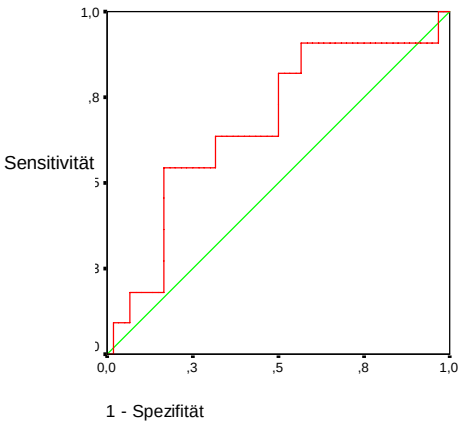

Abbildung 65: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-42/40), Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz-Gruppe)

cut-off: 1,48

57,7% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 95: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-42/40) bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	63,6 %
Spezifität	56,7 %

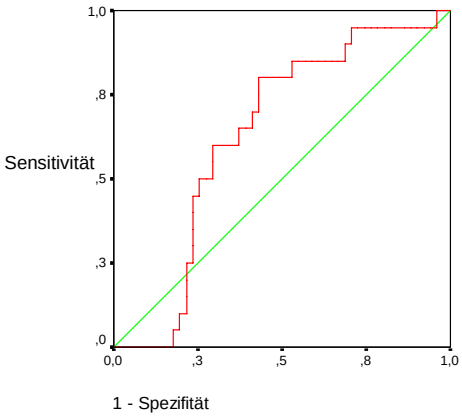

Abbildung 66: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-42/40), Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 1,58

62,0% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 96: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-42/40) bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	60,0 %
Spezifität	62,7 %

7.7 Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

7.7.1 Signifikanztestung

7.7.1.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils nicht alle normalverteilt.

Tabelle 97 H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

		N	Mittlerer Rang
R40/42	AD	29	43,03
	MCI	11	19,45
	VD+GD	11	46,36
	Normale	20	29,20
	Gesamt	71	

Tabelle 98 H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung (Abkürzungen: R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

	R40/42
Chi-Quadrat	15,382
df	3
Asymptotische Signifikanz	,002

Es findet sich eine Signifikanz auf 1 %-Niveau zwischen den Gruppen.

Tabelle 99 Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl, R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

R40/42			Signifikanz
	AD	MCI	0,003
		VD+GD	0,660
		Kontrollen	0,015
	MCI	VD+GD	0,009
		Kontrollen	0,076
	VD+GD	Kontrollen	0,013

7.7.2 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

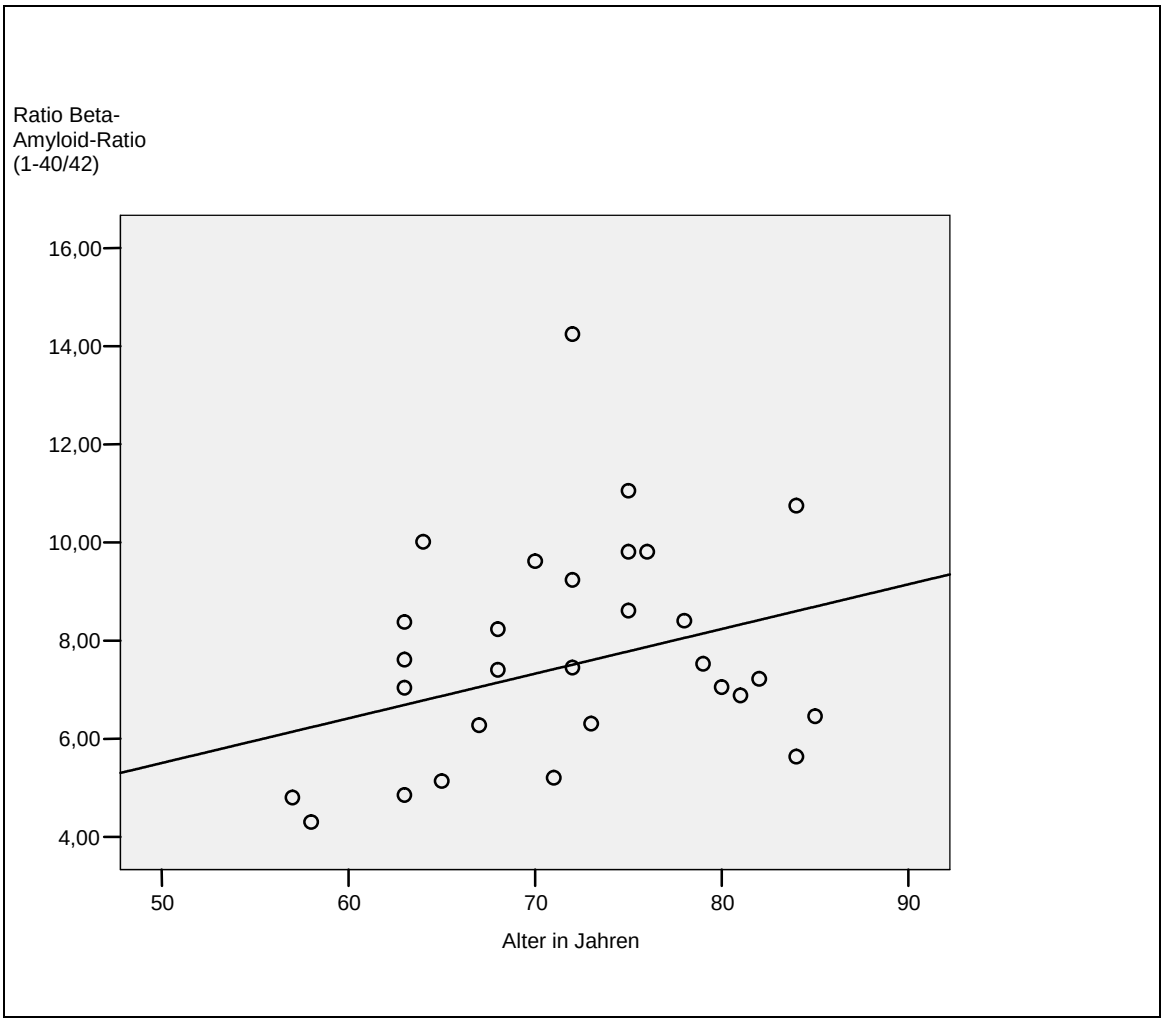

Abbildung 67: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) in der Alzheimer-Demenz-Gruppe (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

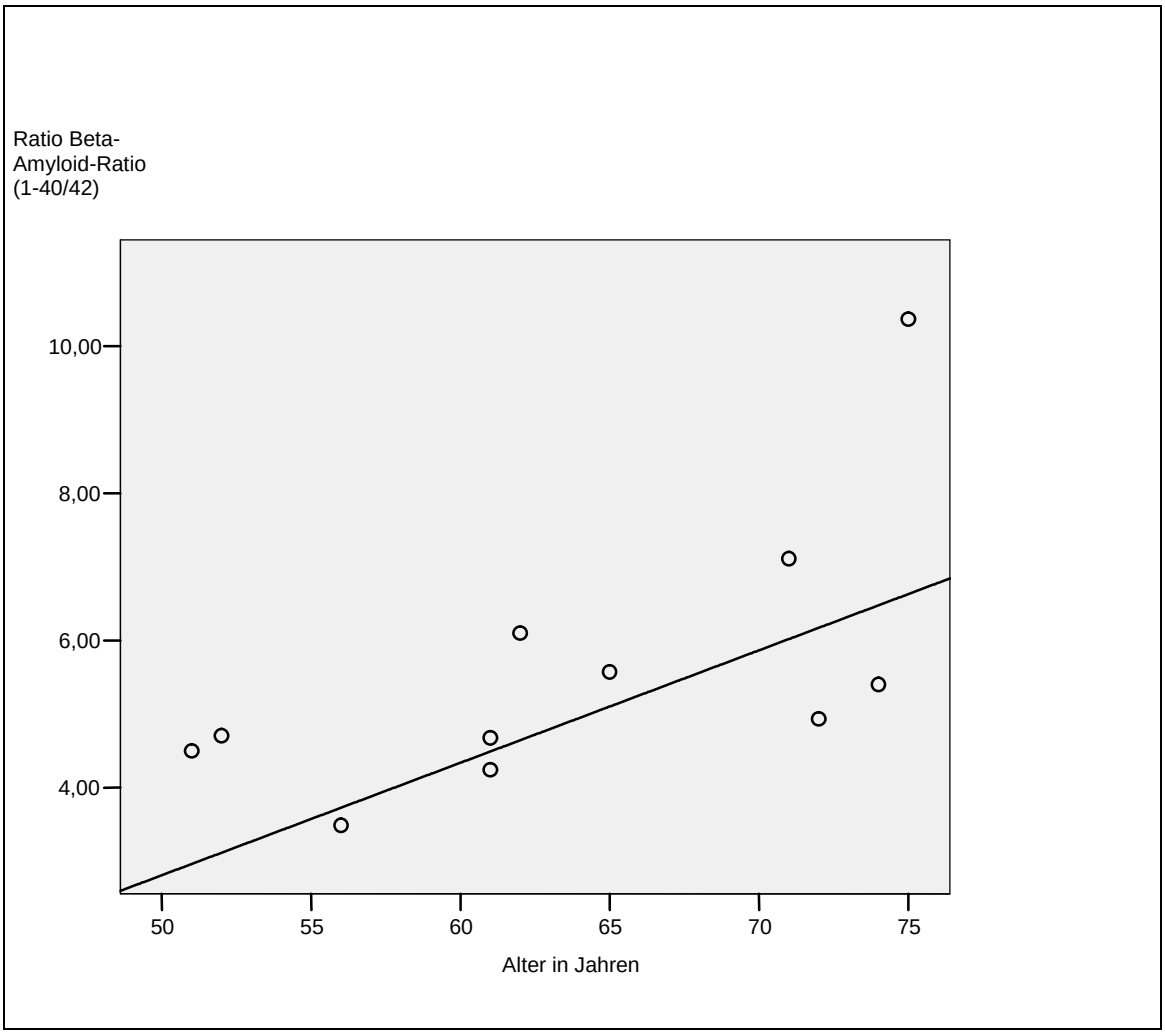

Abbildung 68: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) in der MCI-Gruppe (Abkürzungen: MCI: Mild Cognitive Impairment, R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

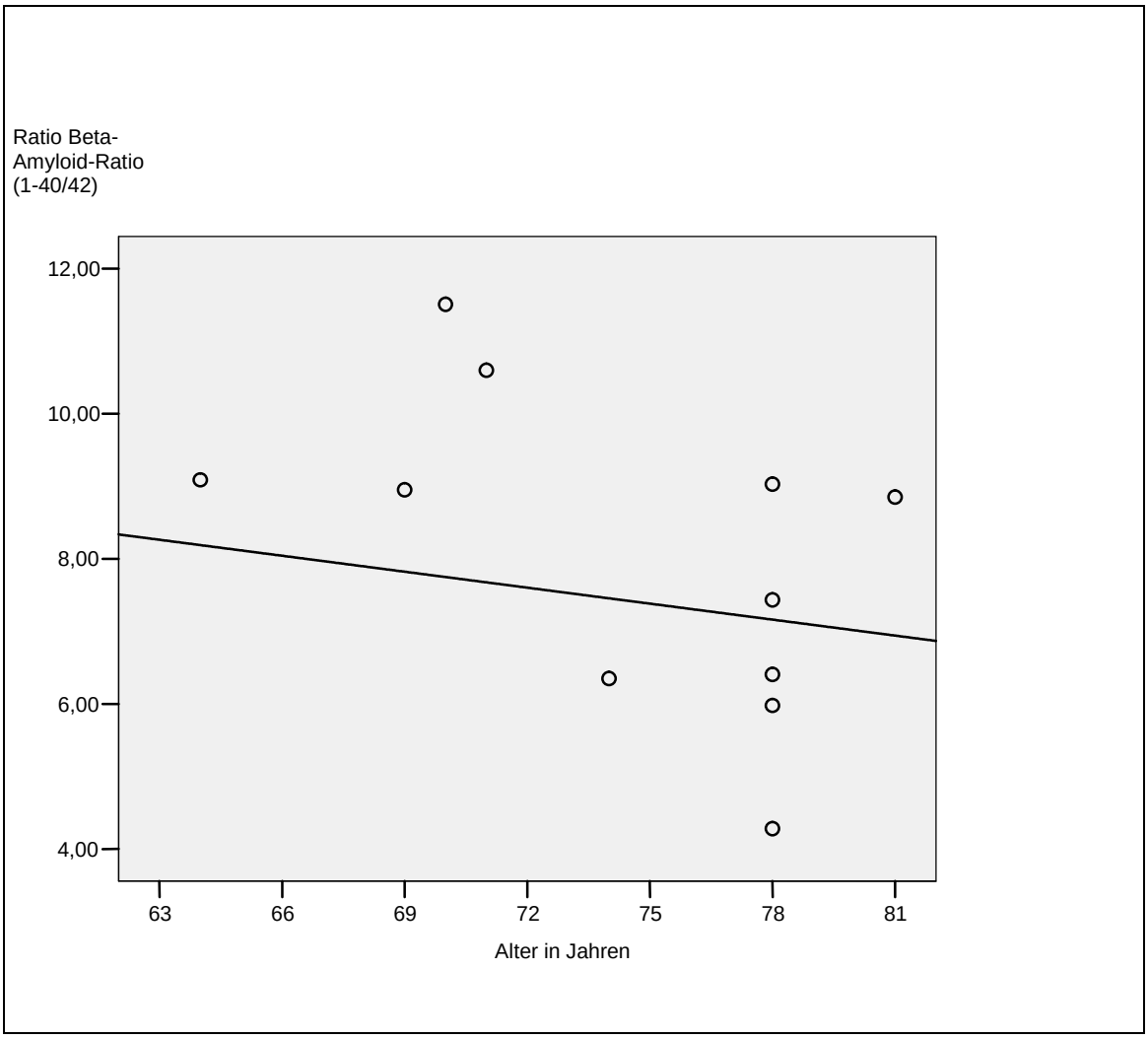

Abbildung 69: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe (Abkürzungen: VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

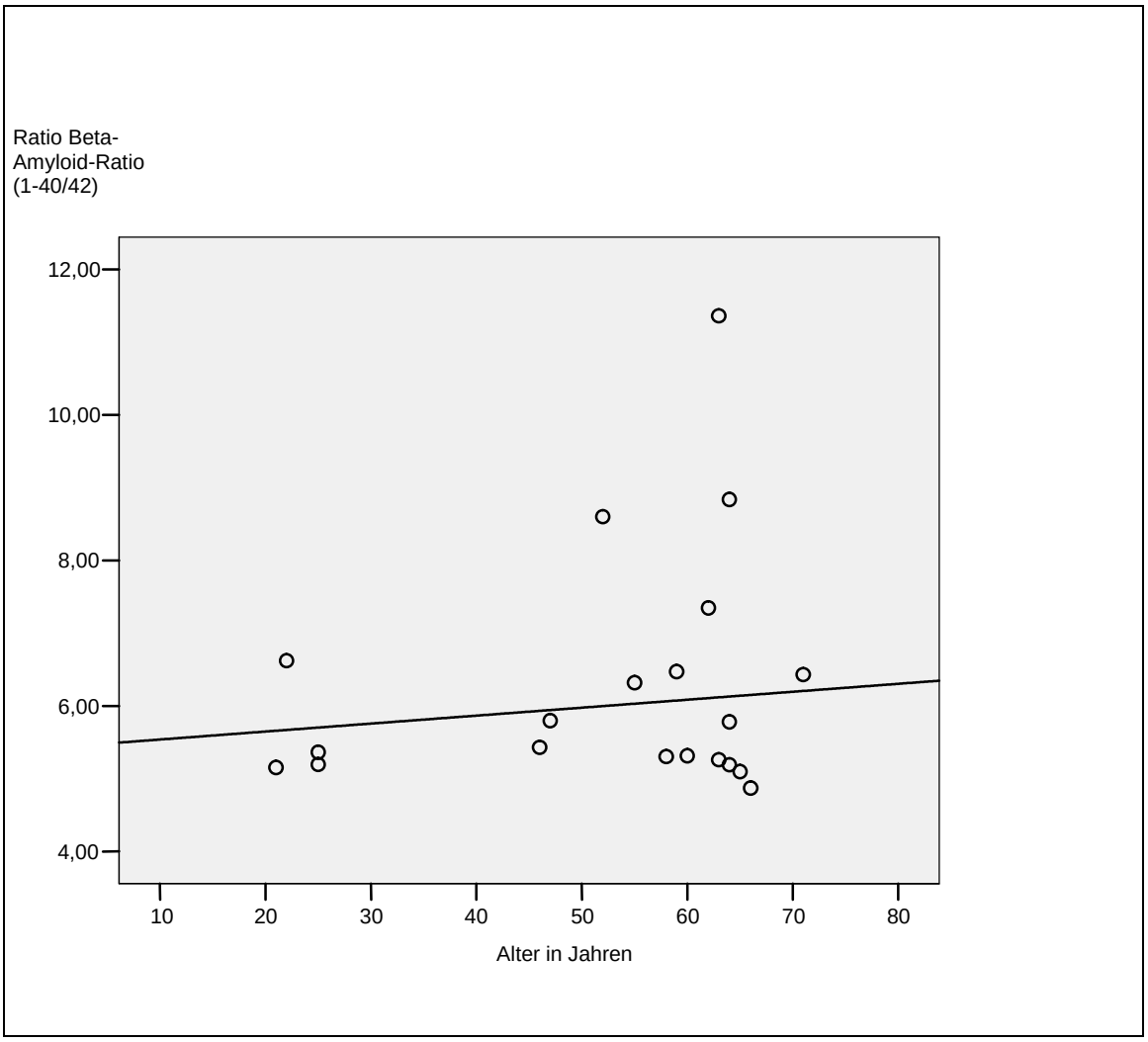

Abbildung 70: Altersabhängigkeit der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) in der Kontroll-Gruppe (Abkürzungen: R 40/42: Beta-Amyloid-Ratio (1-40/42)

7.7.3 Receiver Operating Characteristic-Kurven zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der R40/42 mit der Diskriminanzanalyse

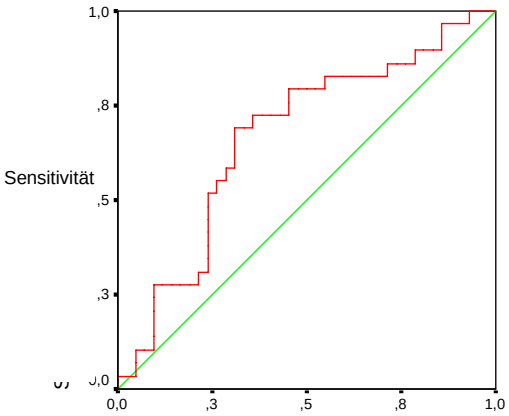

Abbildung 71: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-40/42), Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer Demenz-Gruppe)

cut-off: 7,16

66,2% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 100: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	58,6 %
Spezifität	71,4 %

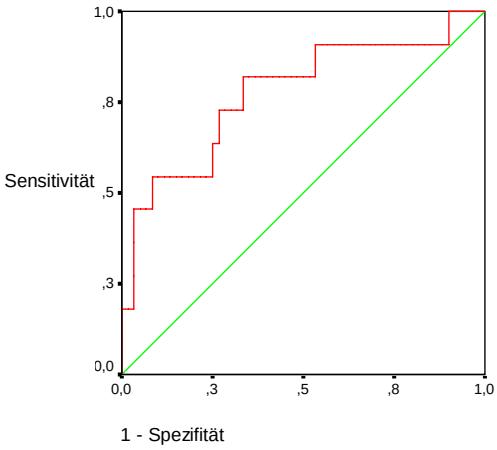

Abbildung 72: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-40/42), Vergleich MCI-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment-Gruppe)

cut-off: 5,89

69,0% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 101: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	58,6 %
Spezifität	71,4 %

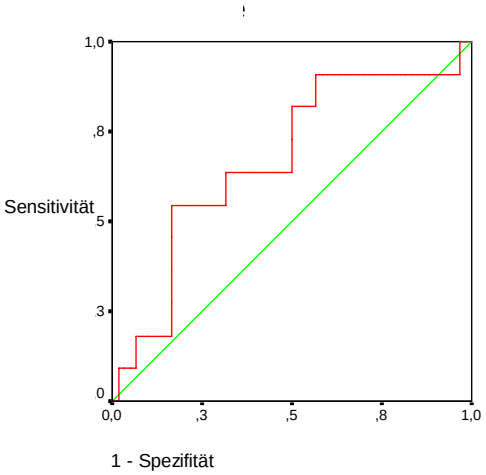

Abbildung 73: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-40/42), Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe)

cut-off: 7,49

67,6% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 102: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	54,5 %
Spezifität	70,0 %

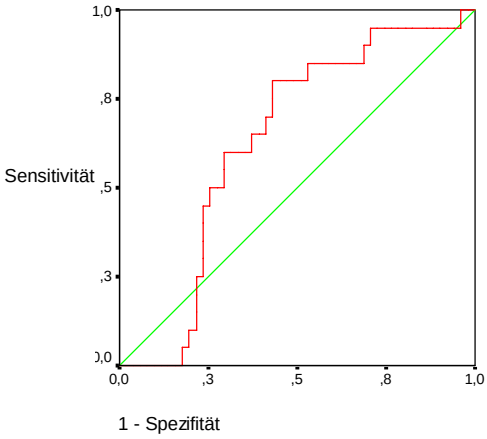

Abbildung 74: ROC-Kurve für die Ratio Beta-Amyloid (1-40/42), Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 6,75

63,4% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 103: Sensitivität und Spezifität der Ratio Beta-Amyloid-(1-40/42) bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	80,0 %
Spezifität	56,9 %

7.8 S100

7.8.1 Signifikanztestung

7.8.1.1.1 Testung auf Normalverteilung

Die Gruppen sind jeweils normalverteilt.

7.8.1.1.2 Nichtparametrischer Test

Tabelle 104: H-Test nach Kruskal und Wallis mit Gruppenfallzahlen (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

		N	Mittlerer Rang
S100	AD	39	77,45
	MCI	11	57,55
	VD+GD	15	67,27
	Kontrollen	39	60,74
	Depression	23	47,67
	Gesamt	127	

Tabelle 105: H-Test nach Kruskal und Wallis, Signifikanztestung

	S100
Chi-Quadrat	10,494
df	4
Asymptotische Signifikanz	0,033

Es findet sich eine Signifikanz auf 5 %-Niveau zwischen den Gruppen.

Tabelle 106: Zusammenfassung der Ergebnisse der Testung nach Mann-Whitney mit Signifikanzwerten (Abkürzungen: AD: Alzheimer-Demenz, MCI: Mild Cognitive Impairment, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz, n: Fallzahl)

S100			Signifikanz
	AD	MCI	0,114
		VD+GD	0,417
		Kontrollen	0,042
		Depression	0,002
	MCI	VD+GD	0,551
		Kontrollen	0,842
		Depression	0,544
	VD+GD	Kontrollen	0,622
		Depression	0,107
	Kontrollen	Depression	0,173

7.8.2 Altersabhängigkeit des Parameters für die einzelnen Erkrankungsgruppen

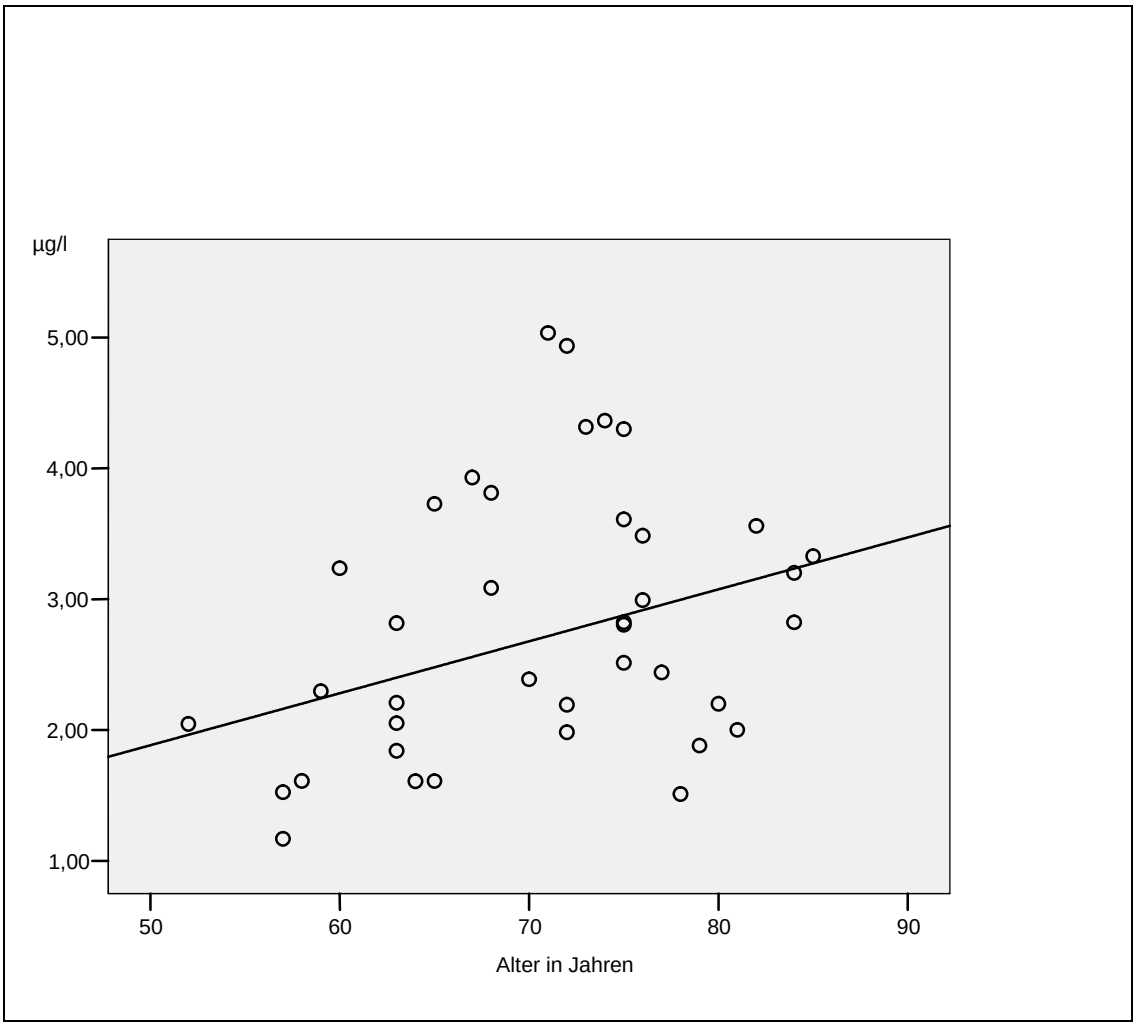

Abbildung 75: Altersabhängigkeit des S100b-Proteins in der Alzheimer-Demenz-Gruppe

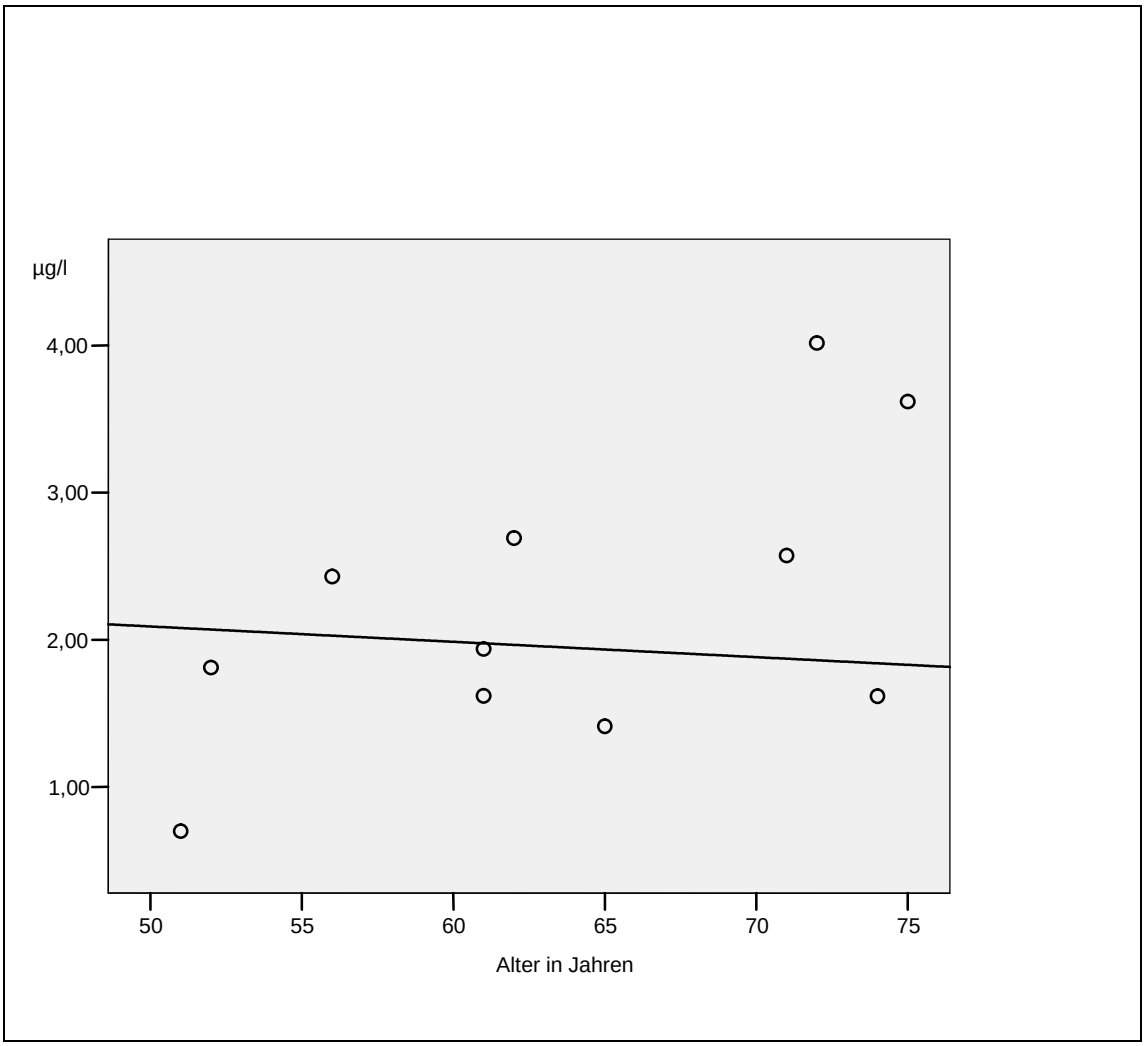

Abbildung 76: Altersabhängigkeit des S100b-Proteins in der MCI-Gruppe

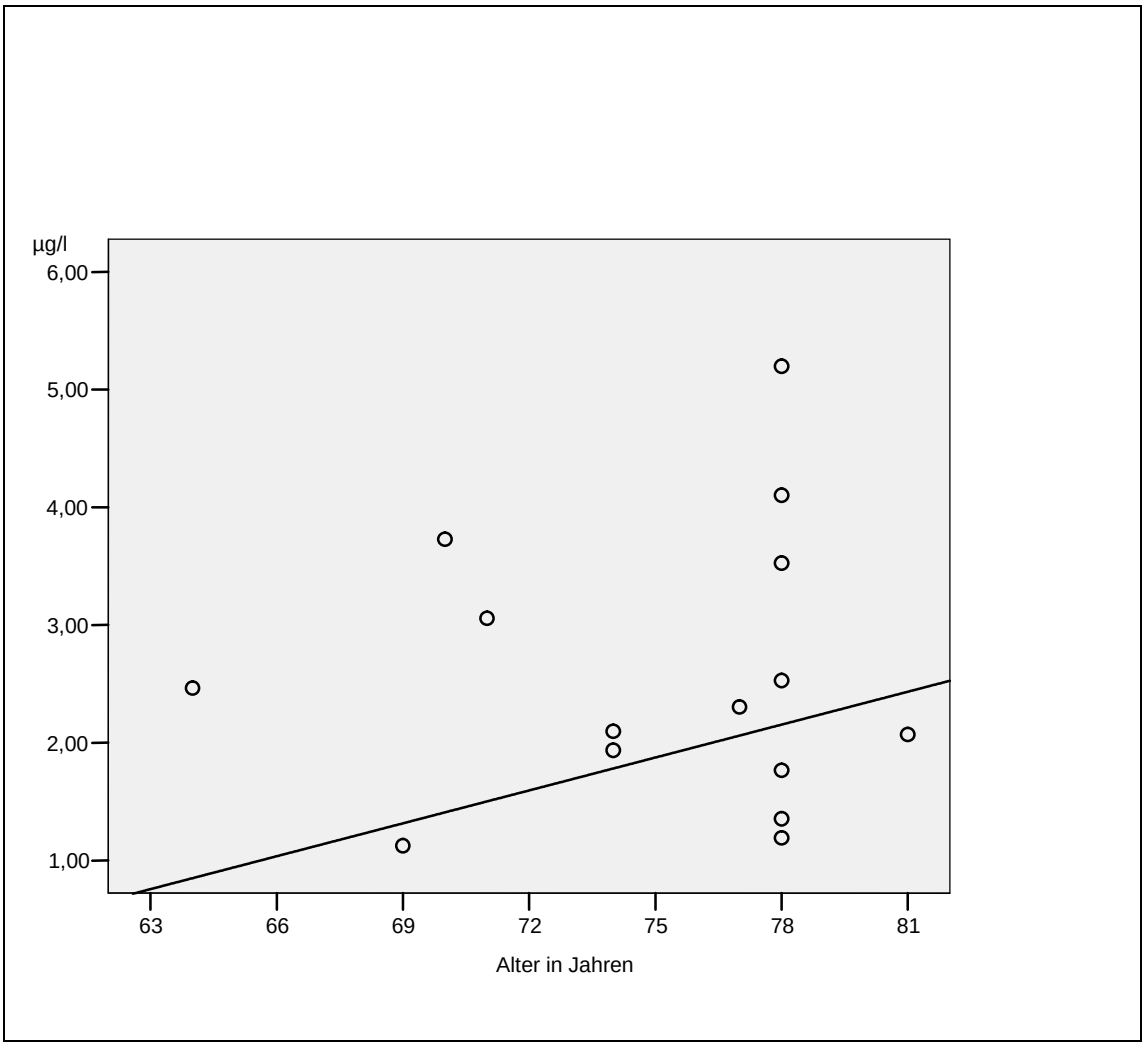

Abbildung 77: Altersabhängigkeit des S100b-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

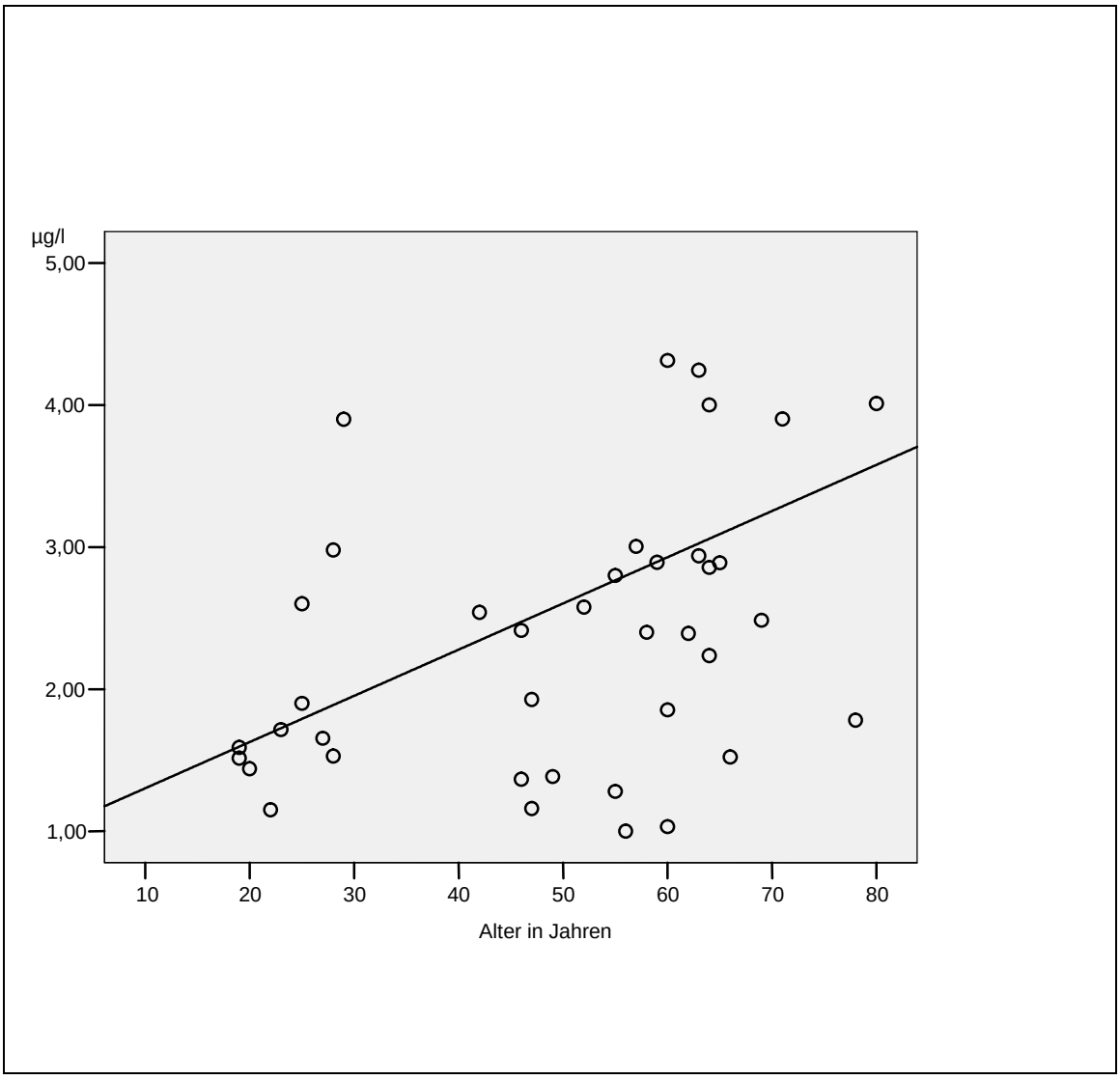

Abbildung 78: Altersabhängigkeit des S100b-Proteins in der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

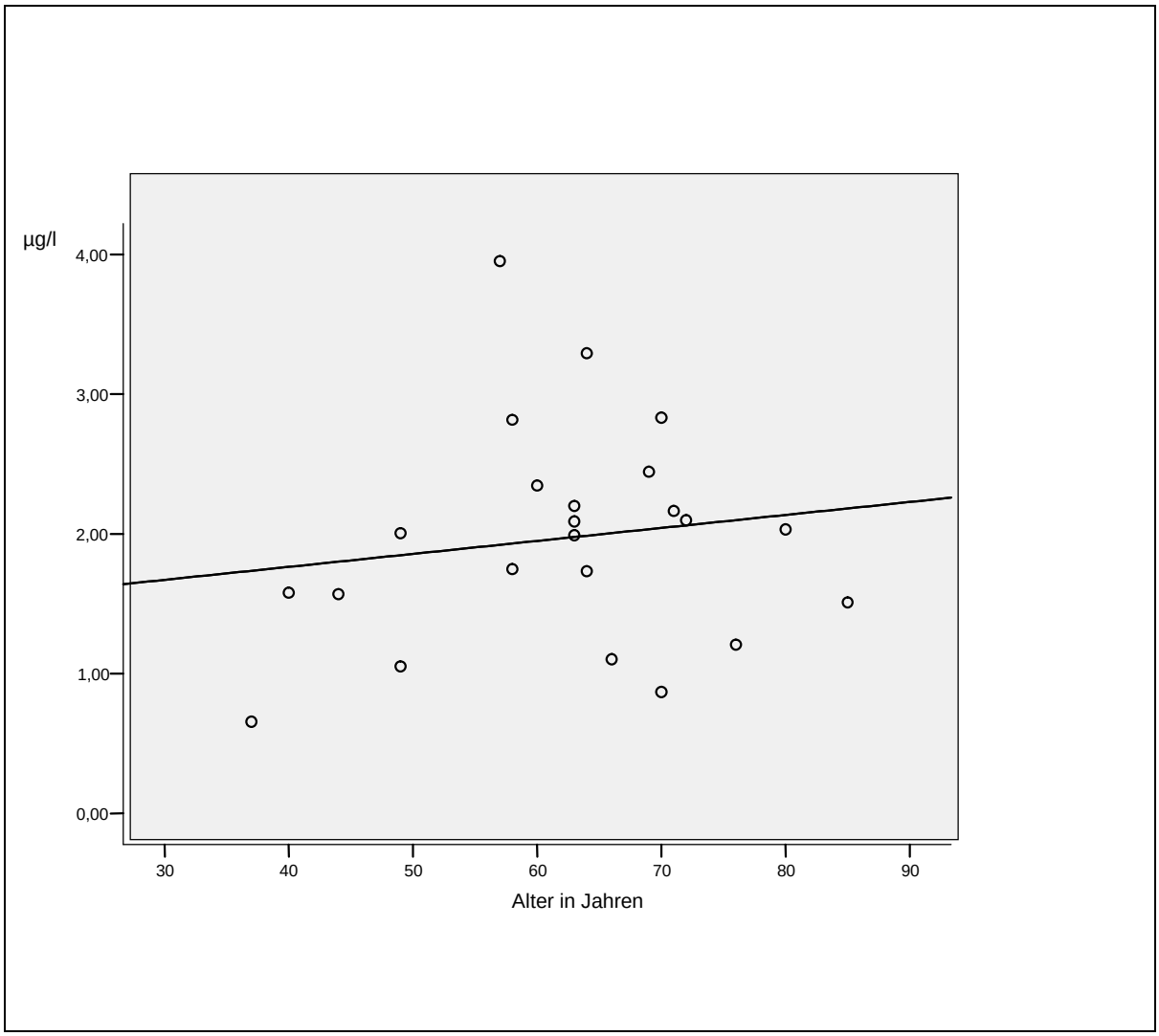

Abbildung 79: Altersabhängigkeit des S100b-Proteins in der Depressionsgruppe

7.8.3 Receiver Operating Characteristic-Kurven und Berechnung der Sensitivität und Spezifität des S100bs mit der Diskriminanzanalyse

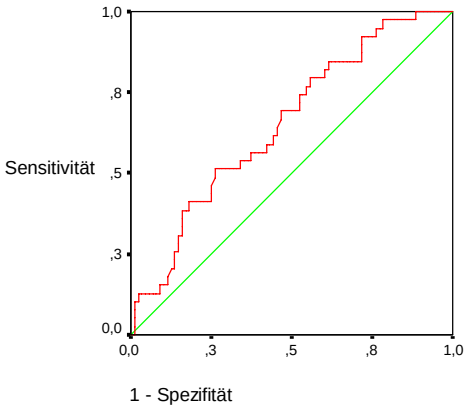

Abbildung 80: ROC-Kurve für das S100b-Protein, Vergleich Alzheimer-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, AD: Alzheimer-Demenz-Gruppe)

cut-off: 2,53 µg/l

62,2% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 107: Sensitivität und Spezifität S100b-Proteins bei der Alzheimer-Demenz-Gruppe

Sensitivität	51,3 %
Spezifität	67,0 %

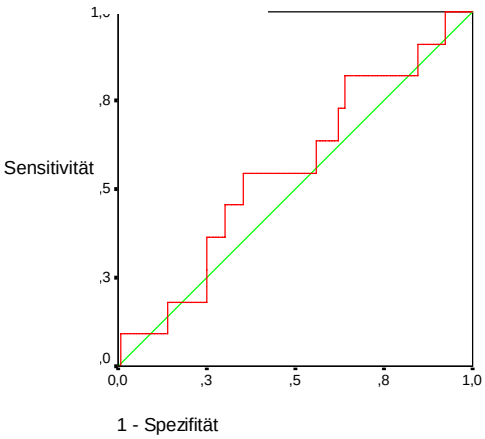

Abbildung 81: ROC-Kurve für das S100b-Protein, Vergleich MCI - Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, MCI: Mild Cognitive Impairment-Gruppe)

cut-off: 2,33 µg/l

48,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 108: Sensitivität und Spezifität S100b-Proteins bei der MCI-Gruppe

Sensitivität	54,5 %
Spezifität	48,3 %

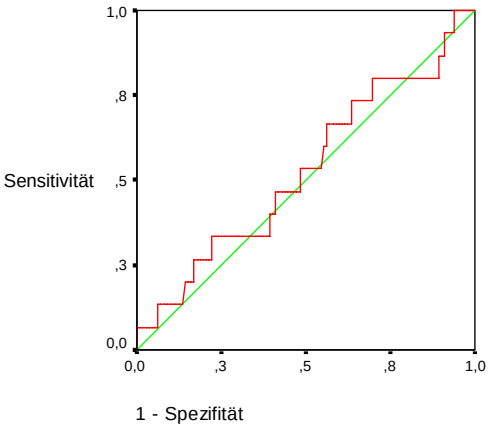

Abbildung 82: ROC-Kurve für das S100b-Protein, Vergleich vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic, VD+GD: vaskuläre und gemischte Demenz-Gruppe)

cut-off: 2,50 µg/l

57,5% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 109: Sensitivität und Spezifität S100b-Proteins bei der vaskuläre/gemischte-Demenz-Gruppe

Sensitivität	40,0 %
Spezifität	59,8 %

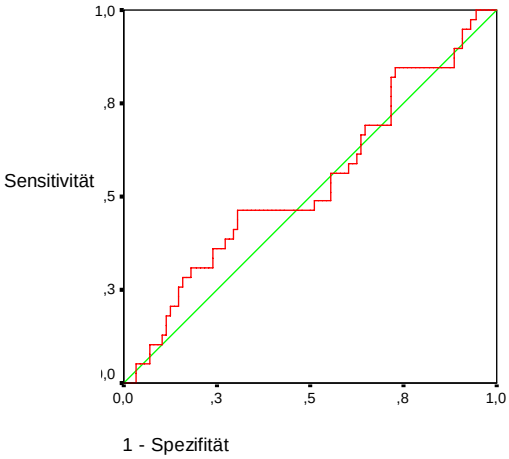

Abbildung 83: ROC-Kurve für das S100b-Protein, Vergleich Kontroll-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 2,40 µg/l

47,2% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 110: Sensitivität und Spezifität S100b-Proteins bei der Kontroll-Gruppe

Sensitivität	53,8 %
Spezifität	44,3 %

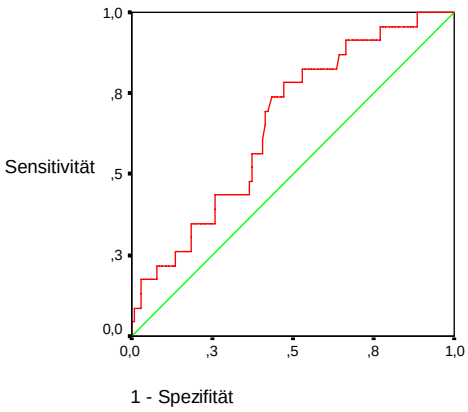

Abbildung 84: ROC-Kurve für das S100b-Protein, Vergleich Depressions-Gruppe versus alle anderen Gruppen (Abkürzungen: ROC: Receiver Operating Characteristic)

cut-off: 2,27 µg/l

58,3% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 111: Sensitivität und Spezifität S100b-Proteins bei der Depressions-Gruppe

Sensitivität	73,9 %
Spezifität	54,8 %

8 Danksagung

Diese Arbeit entstand in einem Team unter der Leitung von Prof. Dr. Hayrettin Tumani, dem ich für die vertrauensvolle Vergabe des Themas, seine Anleitung und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken möchte.
Dr. Annett Claus, meiner Betreuerin, die mich mit ihrem Witz, ihrem messerscharfen Verstand und der oftmals mehr als nötigen Portion Geduld unterstützte und motivierte und von der ich nicht nur was das wissenschaftliche Arbeiten betrifft, viel lernen konnte, möchte ich herzlich danken.
Dem gesamten Team bin ich zu Dank verpflichtet, für die Unterstützung bei der Arbeit sowie die entspannte und freundschaftliche Aufnahme und Arbeit in diesem, Dagmar Vogel, Dr. Johannes Brettschneider, Refika Aksamija, Helga Mogel, Christa Ondratschek, Dr. Matthias Maier, und Dr. Sigurd Süßmuth.
Prof. Dr. Riepe danke ich für die unkomplizierte Zusammenarbeit und PD Dr. Muche für seine Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Freunden, mit denen ich durch diese Zeit gegangen bin und die ähnliches mitmachten, was uns gegenseitig bestärkte nicht aufzugeben.

Zuletzt danke ich meiner Familie, Roland, Helga und Isabell Schöttle, für den Glauben an die Fertigstellung dieser Arbeit, für die Unterstützung nicht nur während dieser Zeit und die Geduld all die Höhen und Tiefen in der Entstehungsphase der Arbeit mitgetragen zu haben.