Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

Korrelation der t-Tau- und p-Tau_{231}-Werte im cerebrospinalen Liquor mit der Atrophierate des Hippocampus und der Amygdala bei der Alzheimer-Demenz

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Romea Esther Mergner
aus München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Harald Hampel
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Karin A. Herrmann
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Katharina Bürger Prof. Dr. med. Stephan Teipel
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2009

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 5

1.1 Die Alzheimer-Demenz 5

1.1.1 Historischer Rückblick 5

1.1.2 Klinisches Bild der Alzheimer-Demenz 6

1.1.3 Bedeutung der Alzheimer-Demenz 9

1.2 Neuropathologie der Alzheimer-Demenz 11

1.3 Neuroanatomie des Hippocampus 12

1.4 Neuroanatomie der Amygdala 14

1.5 Atrophie des Hippocampus bei der Alzheimer-Demenz 15

1.6 Atrophie der Amygdala bei der Alzheimer-Demenz 16

1.7 Liquorveränderungen bei der Alzheimer-Demenz 17

1.7.1 t-Tau-Protein als biologischer Marker einer neuronalen Degeneration 17

1.7.2 p-Tau_{231}-Protein als biologischer Marker der AD 19

1.8 Hypothesen und Zielsetzung der Arbeit 20

1.8.1 Hypothesen 20

1.8.2 Zielsetzung der Arbeit 21

2. Material und Methoden 22

2.1 Patienten und Kontrollpersonen 22

2.2 Untersuchungsmethoden 23

2.2.1 Magnetresonanztomographie 23

2.2.2 Liquor 26

2.2.3 Psychometrische Testung 28

2.3 Auswertung der Daten 30

2.3.1 MRT-Daten-Processing 30

2.3.2 Vermessung des Hippocampus 31

2.3.3 Vermessung der Amygdala 33

2.3.4 Bestimmung der Reliabilität 34

2.4 Statistische Methoden 34

3. Ergebnisse 35

3.1 Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala 35

3.2 Bestimmung der t-Tau- und p-Tau$_{231}$-Werte der AD-Patienten 35

3.3 Bestimmung der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten 36

3.4 Zusammenhang zwischen Liquorwerten und Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala 36

3.5 Zusammenhang zwischen Liquorwerten und Rate der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala 41

3.6 MMSE-Werte bei AD-Patienten und Kontrollpersonen 46

3.7 Einfluss von Alter, MMSE-Wert und antidementiver Behandlung 46

4. Diskussion 47

4.1 Ergebniszusammenfassung 47

4.2 Atrophie des Hippocampus 47

4.3 Atrophie der Amygdala 48

4.4 Korrelation zwischen t-Tau- und p-Tau$_{231}$-Werten und neuronaler Degeneration 49

4.5 Einschränkungen 51

5. Zusammenfassung 53

6. Literaturverzeichnis 55

7. Verzeichnis der Tabellen 68

8. Verzeichnis der Abbildungen 68

9. Danksagung 70

10. Lebenslauf 71

1. Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Demenz

1.1.1 Historischer Rückblick

Während seiner Tätigkeit als Psychiater und Histopathologe an der Universitätsnervenklinik in München beschrieb Alois Alzheimer am Fall der Auguste D. 1906 erstmals die klinischen und histopathologischen Charakteristika der später nach ihm benannten dementiellen Erkrankung. Die Patientin war im Alter von 56 Jahren an einer „rasch sich entwickelnde(n) und in kurzer Zeit zu den tiefsten Graden fortschreitende(n) Verblödung“ (4) verstorben. Im Gehirn der Patientin fand er „zu Knäueln zusammengerollte oder schlingenförmig zusammengebogene Fibrillenbündel“ (4).

Diese histopathologischen Veränderungen zusammen mit den klinischen Symptomen der Demenz stellten für Alzheimer eine eigenständige Erkrankung dar. Er gab ihr den Namen präsenile Demenz (3).

Damals waren bereits extrazelluläre Plaques bekannt (21), die als miliare Sklerose bezeichnet wurden. Zur gleichen Zeit fand Oskar Fischer, der mit Arnold Pick in Prag arbeitete, in 12 von 16 Hirnbefunden bei seniler Demenz auch die von Alzheimer beschriebenen Plaques (47).

Trotzdem wurden die präsenile „Alzheimer-Erkrankung“ und die senile Form der Demenz immer noch als zwei verschiedene Erkrankungen angesehen. Emil Kraepelin war der erste, der in der 8. Auflage seines Lehrbuches der Psychiatrie (83) die präsenile Demenz nach Alzheimer benannte. Als es vier Jahre später Gaetano Perusini gelang, die bei der präsenilen Demenz beschriebenen intrazellulären Fibrillen auch in Gehirnen bei seniler Demenz zu zeigen (104), wurde dennoch über Jahrzehnte hinweg die Unterscheidung der präsenilen und der senilen Form der Demenz aufrechterhalten. Alzheimer selbst stellte einmal in Frage, dass es sich um zwei eigenständige Erkrankungen handle, wobei die präsenile Demenz als ein krankhafter Prozess angesehen wurde, die senile Demenz aber ein normaler Alterungsprozess sei (4). Die Rivalität der beiden neuropathologischen Schulen München und Prag mag ein Grund sein, warum die Wissenschaftler an der Unterscheidung der beiden Demenzformen festgehalten haben (5).

Die Arbeiten von Tomlinson et al. mit ihren neuropathologischen Befunden halfen unserem heutigen Verständnis, dass es bei der früh und der spät einsetzenden Demenz keine wesentlichen qualitativen Unterschiede gibt (134). Heute sollten die etwas unpräzisen Begriffe „präsenile“ und „senile“ Demenz nicht mehr verwendet werden. Stattdessen

unterscheidet man eine Alzheimer-Demenz (AD) mit frühem (Patienten < 65 Jahre) und spätem (Patienten > 65 Jahre) Beginn (143).

1.1.2 Klinisches Bild der Alzheimer-Demenz

Bei der AD handelt es sich um eine chronisch neurodegenerative Erkrankung spezifischer Areale der Hirnrinde mit schleichendem Beginn und progredientem Verlauf. Das klinische Bild mit sukzessivem Ausfall kognitiver Funktionen wird durch den allmählichen Untergang funktionell verbundener Nervenzellen bedingt. Die Ursache hierfür ist ein komplexer pathophysiologischer Prozess, der bislang noch nicht gänzlich verstanden wird, aber unter anderem durch charakteristische histopathologische Besonderheiten gekennzeichnet ist (123).
Klinisch steht bei der AD eine zunehmende Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen in Vordergrund. Die anatomische Verteilung des Nervenzelluntergangs und der Ausfall der davon betroffenen funktionalen Hirnareale erklärt das charakteristische Muster der kognitiven Störungen. Die neuronale Degeneration betrifft zunächst allokortikale Areale wie den entorhinalen Kortex sowie den Hippocampus und dehnt sich anschließend auf den Neokortex aus (25). Später können auch Temporal- und Parietallappen betroffen sein, was zu Defiziten der dort lokalisierten Funktionen führt, wie z.B. visuokonstruktiver Leistungen oder sprachlicher Fähigkeiten.
Die Diagnose wird heute noch immer basierend auf einem Ausschluss anderer demenzverursachender Erkrankungen nach international anerkannten diagnostischen Kriterien gestellt. Nach ICD-10 (International Classification of Diseases) gelten als Kriterien für die Diagnose einer Demenz die Abnahme des Gedächtnisses und Beeinträchtigung weiterer höherer kortikaler Funktionen (z.B. Denkvermögen, Informationsverarbeitung, Ideenfluss oder Urteilsfähigkeit). Es muss eine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Ausschluss qualitativer Bewusstseinsstörungen vorliegen. Außerdem müssen die Symptome seit mindestens 6 Monaten bestehen (143).
Nach DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) werden der Nachweis einer Gedächtnisstörung und Einbußen in mindestens einem weiteren kognitiven Bereich (Aphasie, Apraxie, Agnosie oder eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen, d.h. der Fähigkeit, abstrakt zu denken und komplexe Verhaltensweisen zu planen, zu initiieren und zu kontrollieren) gefordert (6).
Die Kriterien der Arbeitsgruppe des National Istitute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer´s Disease and Related Disorders

Association (ADRDA) unterscheiden zwischen einer „möglichen“, einer „wahrscheinlichen“ und einer neuropathologisch „gesicherten“ Alzheimer-Krankheit. Die „mögliche“ Alzheimer-Krankheit wird diagnostiziert, wenn zwar andere demenzverursachende Erkrankungen vorliegen, nach der klinischen Einschätzung aber dennoch die Alzheimer-Krankheit als wahrscheinlichere Ursache der Demenz angenommen wird oder auch wenn das klinische Bild und der Verlauf für eine AD atypisch sind. Die klinische Diagnose einer „wahrscheinlichen“ AD wird gestellt, wenn andere Demenzursachen ausgeschlossen wurden und das typische klinische Bild mit schleichendem Beginn und langsamer Progredienz der Symptome vorliegt. Als Kriterium für die „gesicherte“ AD gelten die Erfüllung der Kriterien für eine „wahrscheinliche“ AD und der histopathologische Nachweis durch Autopsie oder Biopsie (93).

Klinisch macht sich durch die frühe Beteiligung des Hippocampus anfangs fast immer eine fortschreitende Beeinträchtigung der Merkfähigkeit und des Neugedächtnisses bemerkbar. Die Patienten zeigen Schwierigkeiten bei der Aufnahme, dem Speichern und Abrufen neuer Informationen (24, 39, 89). Dadurch vergessen die Betroffenen Namen, Gesprächsinhalte, Telefonnummern, Terminvereinbarungen und kurz zurück liegende Tagesereignisse. Außerdem erzählen oder fragen sie immer wieder das Gleiche, suchen verlegte Gegenstände oder führen nach einer Ablenkung angefangene Tätigkeiten nicht weiter. Ab dem mittleren Stadium zeigen sich auch Störungen des Langzeitgedächtnisses. Somit verlieren die AD-Patienten nach und nach den Bezug zu ihrer eigenen Lebensgeschichte, wobei Eindrücke aus der Kindheit am längsten abrufbar bleiben (117). Im weiteren Verlauf der AD nehmen die Störungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses zu.

Neben den Einbußen der Gedächtnisleistung treten im klinischen Anfangsstadium häufig auch Sprachstörungen auf, die sich in Form von Wortfindungsstörungen und Wortumschreibungen äußern. Mit Fortschreiten der AD treten Wortverwechslungen, weitschweifige Sprache, grammatikalisch fehlerhafter oder unvollständiger Satzbau sowie zunehmende Einschränkung des Sprachverständnisses auf, was im Endstadium zu deutlicher Reduktion der Spontansprache bis zum Mutismus führt (13).

AD-Patienten werden durch ihre Erkrankung auch in anderen Aspekten des täglichen Lebens eingeschränkt. Durch die Störung der Verarbeitung komplexer Sachverhalte, des abstrakten Denkens sowie der Kritik- und Urteilsfähigkeit sind sie nicht mehr in der Lage, finanzielle oder behördliche Angelegenheiten selbständig zu tätigen. Außerdem können Apraxie, Aphasie, Agnosie, Verlust des räumlichen Vorstellungsvermögens sowie Störungen des Rechenvermögens und der visuokonstruktiven Fähigkeiten auftreten (57, 64).

Später im Verlauf treten zu den kognitiven Defiziten Veränderungen der Persönlichkeit und des Verhaltens hinzu. Diese akzessorischen psychopathologischen Symptome sind im Gegensatz zu den kognitiven Symptomen jedoch fluktuierender (112). Es zeigen sich beispielsweise aggressives Verhalten, Störungen im Tag-Nacht-Rhythmus und Antriebsstörungen. Die Patienten sind entweder apathisch und aspontan oder sie leiden unter Ruhelosigkeit, sinnlosen repetitiven Handlungen und ständigem Auf- und Abgehen (64,110).
AD-Patienten im Frühstadium leiden oft an depressiven Symptomen. Häufig manifestieren sie sich in Form von Rückzugtendenzen und Apathie und zählen zu Beginn einer AD zu den am häufigsten auftretenden nicht-kognitiven Störungen (100). Somit muss depressiven Erkrankungen im Hinblick auf die Differentialdiagnose der AD besondere Beachtung geschenkt werden.
Neben den Depressionen spielt Angst unabhängig vom Krankheitsstadium eine entscheidende Rolle, vor allem, wenn sich der AD-Patient in einer unerwarteten, unüberschaubaren oder überfordernden Situation befindet (116).
Im weiteren Verlauf der AD kann es in bis zu 30% auch zu Wahnerleben und anderen psychotischen Phänomenen kommen (144). Meist stellen sie die Wahnphänomene als Verfolgungs- und Beeinträchtigungserleben dar. Auch szenische Halluzinationen, Verwirrtheitszustände und Delirien werden beobachtet (57, 64).
Die AD betrifft aber nicht nur geistige Fähigkeiten. In späteren Stadien treten auch somatische Symptome auf. So kommt es beispielsweise zum Verlust des Gehvermögens und der Willkürmotorik (111). In der neurologischen Untersuchung können AD-Patienten auch durch gesteigerte Muskeleigenreflexe, einen positiven Babinski-Reflex, erhöhten Muskeltonus, Primitivreflexe (Schnauz-, Saug-, Greif- und Glabella-Reflex) sowie Störungen der Körperhaltung auffällig werden. Huff und Growdon konnten zeigen, dass mit zunehmendem Demenzschweregrad eine Steigerung des Muskeltonus mit konsekutiven Kontrakturen in Endstadium einhergeht (65). Es wurden auch Myoklonien und Krampfanfälle beschrieben. Letzten Endes werden die AD-Patienten bettlägerig, was natürlich das Dekubitus-Risiko deutlich erhöht. Die hinzukommende Harn- und Stuhlinkontinenz erschwert zusätzlich die Pflege des Patienten. Durch die Schluckstörungen kommt es nicht nur zu erheblichem Gewichtsverlust, sondern auch zu einem erhöhten Risiko einer Aspiration (13, 57).
Ziel einer möglichst frühen Diagnosestellung ist es, die Patienten den bereits zur Verfügung stehenden symptomatischen Therapiestrategien zuzuführen. An ursächlich oder modifizierend in das Krankheitsgeschehen eingreifenden Ansätzen wird aktuell intensiv geforscht, einige

Substanzen befinden sich bereits in der klinischen Prüfung. Sobald diese verfügbar sein werden, wird die korrekte und frühe Diagnosestellung noch an Bedeutung gewinnen. Zur Verbesserung der Frühdiagnostik werden gegenwärtig intensiv Biomarker aus den Bereichen Neurochemie und Bildgebung untersucht. Bei Diagnosestellung ist bisher keine Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf möglich. Für die Beratung der Patienten und Ihrer Familien sowie in Zukunft zu erwartende Therapiebeurteilungen und –planungen werden prognostische Faktoren sehr bedeutsam sein. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die zwei Ebenen der Biomarkerforschung (Neurochemie und Bildgebung) zu verknüpfen mit der Frage, ob sich aus einer Korrelation Aussagen über die Prognose des Krankheitsverlaufes machen lassen.

1.1.3 Bedeutung der Alzheimer-Demenz

Bis heute kennt man über 70 verschiedene Grunderkrankungen, die eine Demenz nach sich ziehen, wobei die AD mit circa 70% die häufigste Form darstellt (7, 57).
In den Industrieländern sind ca. 10% der über 65-Jährigen von einer mittelschweren bis schweren Demenz betroffen. In Deutschland leiden ca. 765.000-1,1Millionen Menschen an einer AD (15, 128).
Die Prävalenz der AD zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit. In der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen beträgt die Prävalenzrate 0,9%. Unter den 75- bis 84-Jährigen steigt sie auf über 6,6% und in der Gruppe der über 85-Jährigen auf 23,1% (15). Die Prävalenz in der Altenbevölkerung verdoppelt sich also nach jeweils fünf Altersjahren (78).
Berücksichtigt man auch die leichten Stadien beläuft sich die Prävalenz bei den über 65-Jährigen auf ca. 8-10% (15). In der Altenbevölkerung sind leichte kognitive Defizite, die nicht den Ausprägungsgrad einer Demenz erreichen, bedeutend häufiger. Hier wird die Prävalenz auf 16-34% geschätzt (14, 42, 52, 115). In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass sich über 70% der in einem Zeitraum von zwei bis drei Jahren neu aufgetretenen Demenzerkrankungen aus leichten kognitiven Störungen entwickeln (37, 127).
Vorausgesetzt, die altersspezifischen Prävalenzraten der Demenz bleiben konstant, wird sich in Deutschland die Anzahl der Erkrankten durchschnittlich pro Jahr um 20.000 erhöhen und in Folge der demographischen Entwicklung bis zum Jahr 2030 auf 1,56 Millionen und bis zum Jahr 2050 auf mehr als 2 Millionen zunehmen (15). Somit ist die AD eine der bedeutsamsten Alterserkrankungen der westlichen Welt und erreicht schon jetzt das Ausmaß einer Volkskrankheit.

Die Lebenserwartung der AD-Patienten wird bei den 65- bis 80-Jährigen zum Manifestationsbeginn mit ersten Zeichen kognitiver Beeinträchtigung auf 7-8 Jahre und zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose im mittleren Demenzstadium auf 4 Jahre geschätzt (53). Eine große amerikanische Studie (63) zeigte, dass sich die verbleibende Lebenserwartung mit steigendem Schweregrad der Demenz bei Diagnosestellung und mit höherem Alter bei Krankheitsbeginn erwartungsgemäß verkürzt. Dennoch gibt es große inter-individuelle Unterschiede in der Dynamik der Krankheitsprogression, die nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Über zwei Drittel der Patienten werden im Krankheitsverlauf zu stationären Pflegefällen. Etwa 50 bis 80% der stationären Pflegeeinrichtungen und bis zu 30% der Altenheimplätze entfallen derzeit auf Demenzkranke. Die Tatsache, dass Patienten im fortgeschrittenen Demenzstadium ihre körperlichen Beschwerden oft nicht ausreichend darstellen können und somit internistische Grunderkrankungen oft nicht sorgfältig diagnostiziert und behandelt werden, ist ein weiterer Grund für den hohen Anteil der Pflegebedürftigen (82). Insgesamt wird die AD heute als vierthäufigste Todesursache und häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit in den industrialisierten Ländern eingeschätzt (141).

Dadurch gewinnt die Früherkennung der AD an besonderer Bedeutung, nicht zuletzt auch aufgrund der weitreichenden Konsequenzen, die diese Diagnose mit sich bringt. Den Patienten wird somit die Möglichkeit gegeben, sich zu einem Zeitpunkt mit der Erkrankung auseinanderzusetzen, an dem sie noch dazu in der Lage sind. Auch für den Therapeuten ist eine frühzeitige Erkennung einer AD wichtig, da sie Voraussetzung für eine antidementive Behandlung ist. Eine Heilung ist zwar derzeit nicht möglich, doch kann durch einen frühen und spezifischen Therapiebeginn die Progression der Symptome und der frühe Verlust der Alltagskompetenz sowie Selbstständigkeit bis hin zur Pflegebedürftigkeit möglichst lange hinausgezögert werden (57).

Wird die Demenz nicht behandelt, kann mit einem durchschnittlichen jährlichen Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigungen in einem durchschnittlichen Verlust von etwa zwei bis vier Punkten im Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) (48) gerechnet werden (28).

1.2 Neuropathologie der Alzheimer-Demenz

Weingarten et al. isolierten 1975 ein Protein, das mit der Struktur von Mikrotubuli in Verbindung stand. Sie nannten es das Tau-Protein (140). Es befindet sich hauptsächlich in Neuronen, gehört zu den Mikrotubuli-assoziierten Proteinen und kann durch verschiedene Kinasen phosphoryliert werden. Dadurch wird seine Fähigkeit, sich an Mikrotubuli zu binden und sie zu stabilisieren geregelt (17, 76).

Liegt es in hyperphosphorylierter Form vor, verliert es seine stabilisierende Wirkung, akkumuliert intrazellulär und lagert sich zu den gepaarten helikalen Filamenten zusammen (38). Letztere sind der Hauptbestandteil der neurofibrillären Bündel. Der Verlust der stabilisierenden Wirkung hat eine Schädigung der Mikrotubuli mit Unterbrechung des axonalen Transportes zur Folge und endet im Untergang der Nervenzelle (86, 136).

Ein weiteres wichtiges neuropathologisches Merkmal der AD sind extrazellulär gelegene, verdichtete Proteinablagerungen, die sogenannten senilen Plaques. Sie bestehen hauptsächlich aus dem fibrillären Aß-Peptid, das als Spaltprodukt aus dem Amyloid-Precursor-Protein hervorgeht. Die für die Bildung der senilen Plaques wichtigste Form ist diejenige mit 42 Aminosäuren ($A\beta_{1-42}$) (19, 92).

Nach Schädigungen des Gehirns mit Nervenzelluntergang kommt es zu einer messbaren, vermehrten Freisetzung des Tau-Proteins in den Liquor (130).

Die Atrophie des Gehirns, insbesondere des Hippocampus sind Ausdruck dieser neuronalen Degeneration wie Bobinski et al. zeigen konnten (23).

Braak et al. fanden heraus, dass die Neurodegeneration in den transentorhinalen Bereichen beginnt und dann auf entorhinale und schließlich isokortikale Strukturen übergeht (26).

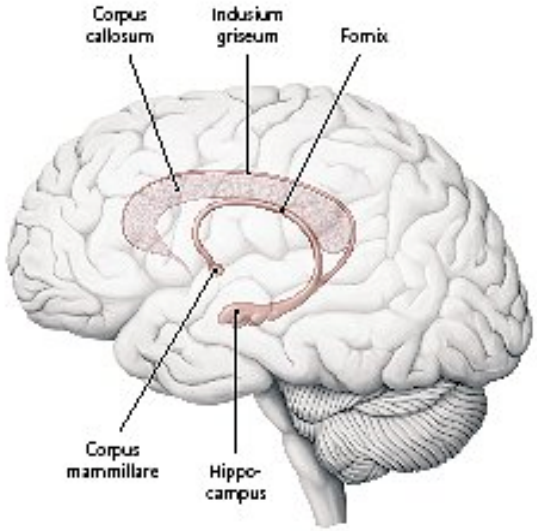
Der Hippocampus spielt in der Gedächtnisbildung eine wesentliche Rolle. Zwar ist er nicht der Ort, wo Informationen gespeichert werden, er ist jedoch die Schnittstelle zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Besonders deutlich wurde dies im Fall des Patienten H.M., der unter einer schweren Epilepsie litt. Da es auch unter Medikation zu keiner Besserung kam, entschied man sich, bilateral die medialen Teile des Temporallappens (einschließlich Hippocampus und Amygdala) chirurgisch zu entfernen. Die Epilepsie besserte sich deutlich, jedoch konnte der Patient jegliche deklarativen Gedächtnisinhalte nicht mehr speichern (anterograde Amnesie). Zudem bestand eine leichte retrograde Amnesie, was den Zeitraum von zwei Jahren vor dem Eingriff betraf. Eine wesentliche Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses bestand interessanterweise jedoch nicht (121).

Auch die Amygdala ist wie der Hippocampus ein Teil des limbischen Systems, weshalb sie afferent und efferent entsprechend eng mit weiteren limbischen Zentren verbunden ist.
Der Amygdala werden neben einem modulierenden Einfluss auf die vegetativen Zentren des Hypothalamus auch die Vermittlung von Verhaltensweisen wie Flucht- und Angstreaktionen oder der Initiation des Lachens oder Weinens zugeschrieben. Besonders wichtig ist sie für die Speicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte (135, 146).

1.3 Neuroanatomie des Hippocampus

Der Hippocampus bildet den Hauptanteil des Archikortex und liegt zum größten Teil im Temporallappen an der Medialwand des Unterhorns des Seitenventrikels (s. Abbildung 1).

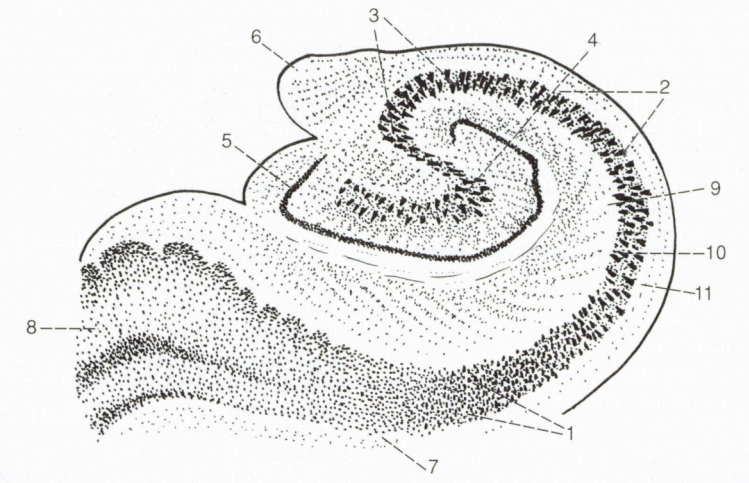
Abbildung 1: Lage des Hippocampus



(aus: Prometheus, Kopf und Neuroanatomie. Der Hippocampus. Grafiker: Markus Voll. Stuttgart: Thieme; 2006)

Er findet sich im Gyrus dentatus und dem medialen Teil des Gyrus parahippocampalis (Hippocampus retrocommisuralis). Im Hippocampus retrocommisuralis ist die strukturelle Differenzierung beim Menschen am stärksten ausgeprägt (146).
Im Querschnitt zeigt der Hippocampus die Struktur eines Ammonshorns (Cornu ammonis), das durch die eingerollte Archikortexstruktur zustande kommt. Das Cornu ammonis kann in die Felder CA1 bis CA4 eingeteilt werden (s. Abbildung 2).

Abbildung 2: Mikroskopischer Frontalschnitt durch den Hippocampus mit der charakteristischen Struktur des Ammonshorns (Cornu ammonis)



1 Feld CA 1
2 Feld CA 2
3 Feld CA 3
4 Feld CA 4
5 Gyrus dentatus
6 Fimbria hippocampi
7 Subiculum
8 Gyrus parahippocampalis
9 Stratum oriens (Korbzellschicht)
10 Stratum pyramidale (Pyramidenzellschicht)
11 Stratum moleculare (Molekularschicht)

(aus: Trepel M.: Archikortex, Hippocampus und Gedächtnissystem. In: Trepel, M. (Hrsg.) Neuroanatomie Struktur und Funktion. Urban &Fischer, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm (1999) Abb.9.16, p.199)

Das Feld CA1 enthält viele kleine Pyramidenzellen, das Feld CA2 besonders große Pyramidenzellen, die sich im Feld CA3 etwas lockerer anordnen. Das Feld CA4 bildet das Ende des Ammonshorns, das sich histologisch besonders aufgelockert darstellt. Über das Subiculum geht das Ammonshorn in den angrenzenden Gyrus parahippocampalis mit dem entorhinalen Kortex über (135).

Der Alveus stellt die weiße Substanz des Hippocampus dar und bedeckt die ventrikuläre Seite des Hippocampus. Er besteht aus afferenten und vor allem efferenten Fasersystemen und setzt sich in die Fimbria hippocampi fort, welche in die Fornix übergeht. Über die Fornix ist der Hippocampus mit zahlreichen kortikalen und subkortikalen Gebieten verbunden.

Die graue Substanz stellt sich wie folgt dar: von innen nach außen findet man das Stratum oriens, dann das Stratum pyramidale mit glutamatergen Neuronen und außen schließlich ein zellarmes Stratum moleculare, das vor allem der interneuronalen Verschaltung zwischen Stratum pyramidale und Stratum oriens dient (135, 146).

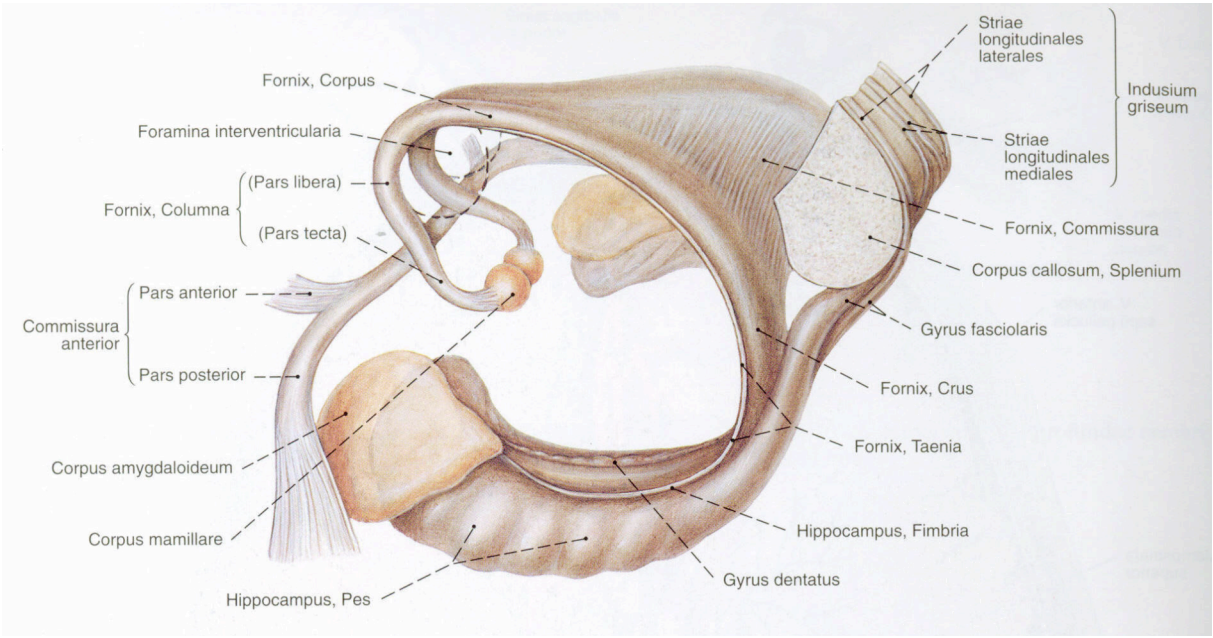
Die Regio entorhinalis, die medial von Hippocampus im Gyrus parahippocampalis liegt, entsendet besonders zahlreiche Afferenzen, über die ihm Impulse aus dem Neokortex, dem Riechhirn und der Amygdala zufließen. So werden dem Hippocampus unter anderem olfaktorische, auditorische, visuelle, somatische und motorische Informationen vermittelt, die alle im Gyrus parahippocampalis konvergieren. Außerdem erhält der Hippocampus noch afferente Fasern aus dem Gyrus cinguli, dem Thalamus und dem Septum.
Die Efferenzen des Hippocampus verlaufen fast alle in der Fornix. Diese gibt Faserzüge an das Septum, die Amygdala und den Hypothalamus ab und endet mit dem Großteil der Fasern in den Corpora mamillaria. Hierbei wird der Papez-Neuronenkreis erkennbar:
Vom Hippocampus ziehen die Fasern über die Fornix zu den Corpora mamillaria. Von dort zieht der Neuronenkreis über den Fasciculus mamillothalamicus (Vicq-d´Azyr-Bündel) zum Thalamus und von dort zum Gyrus cinguli, der wieder zum Hippocampus projiziert und somit den Kreis schließt. Eine entscheidende Rolle bei der Überführung von Inhalten vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis spielt offenbar eine Variation dieses Neuronenkreises, bei der der Gyrus parahippocampalis stärker eingebunden ist als bestimmte Anteile des Gyrus cinguli. Die Corpora mamillaria und die limbischen Kerne des Thalamus sind sowohl mit der Regio retrosplenalis als auch mit dem Presubiculum verbunden, das wiederum Informationen zurück zur Regio entorhinalis sendet. Ein Charakteristikum der Regio entorhinalis ist die Entwicklung von großen Nervenzellinseln, die die oberflächliche Zellschicht bilden. Diese Schicht ist im Besonderen für entorhinale Efferenzen in Richtung Hippocampus verantwortlich mit Informationen aus dem limbischen System und dem Isokortex. Somit dient die Regio entorhinalis als Schnittstelle zwischen Isokortex und Hippocampus (27, 135, 146).

1.4. Neuroanatomie der Amygdala

Das Corpus amygdaloideum, kurz als Amygdala bezeichnet, ist Teil des Paleokortex, dem phylogenetisch ältestem Teil der Hemisphären. Die Amygdala ist ein Komplex grauer Substanz und besteht aus mehreren Einzelkernen. Sie liegt im Temporallappen rostral vom Ende des Nucleus caudatus und ist im Frontalschnitt etwa auf Niveau des Hypophysenstiels zu finden (s. Abbildung 3).
Über die Stria terminalis und die ventrale Mandelkernstrahlung ist die Amygdala mit dem Hypothalamus verbunden, der wiederum rückläufige Projektionen zur Amygdala schickt. Die Projektionen aus der Amygdala in den medialen Hypothalamus wirken auf die dort lokalisierten Gebiete des neuroendokrinen Systems. Eine weitere wichtige Bahn ist das

mediale Vorderhirnbündel, welches das Septum, die Amygdala und den Hypothalamus mit der Formatio reticularis verbindet (135, 146).

Abbildung 3: Lage der Amygdala



(aus: Sobotta, J.: Abb. 536 In: Putz, R., Pabst, R. (Hrsg.) Sobotta /Atlas der Anatomie des Menschen. Band 1 Kopf, Hals, obere Extremität. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore (1993) 20. Auflage, p 308)

1.5 Atrophie des Hippocampus bei der Alzheimer-Demenz

Neben einer Atrophie des gesamten Gehirns und des medialen Temporallappens ist insbesondere die Atrophie des Hippocampus ein typisches Zeichen bei AD-Patienten verglichen mit Kontrollpersonen (67, 72, 88, 120**,** 122, 139). Wie bereits oben beschrieben, kann die Atrophie als Ausdruck der Neuronendegeneration gesehen werden (23). Die Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala werden als in vivo-Marker für regionalen Neuronenverlust (22, 99) gesehen.

In Longitudinalstudien hat sich gezeigt, dass das Ausgangsvolumen des Hippocampus bei Patienten mit einer leichten kognitiven Störung Informationen darüber geben kann, welcher der Patienten eine AD entwickeln wird (41, 73, 74). Fox et al. haben gezeigt, dass es bei noch asymptomatischen Patienten schon ein bis zwei Jahre vor dem Übergang in ein dementielles Syndrom zu einer signifikanten Hippocampus-Atrophie kommt (49). In diese Studie waren

sieben Personen eingeschlossen, die durch ihre familiäre Belastung als Risikopersonen angesehen wurden. Vier von ihnen entwickelten keine AD, die restlichen drei wurden im Laufe der Studie symptomatisch. Bei den drei AD-Patienten wurde eine jährliche Hippocampus-Atrophierate von 5-10% festgestellt, während die Hippocampus-Volumina der vier gesunden Personen mit <4% keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe zeigten.

Andere Longitudinalstudien zeigen bei AD-Patienten jährliche Hippocampus-Atrophieraten von etwa 4-15% im Vergleich zu ca. 1,5% in der Kontrollgruppe (75, 77).

Petersen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Messung der Hippocampus-Atrophie neben der Abgrenzung zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen auch eine enge Beziehung zwischen Hippocampus und Lernfähigkeit sowie Erinnerungsvermögen aufdeckt. Somit scheint die Hippocampus-Atrophie nicht nur ein sensitiver Indikator für das Frühstadium der AD zu sein. Mit ihrer Hilfe sind auch Aussagen über kognitive Funktionen möglich (105). Auch andere Studien über die mögliche Beziehung zwischen morphologischen und kognitiven Messwerten oder die Dauer der Erkrankung haben gezeigt, dass eine Atrophie des Hippocampus und des medialen Temporallappens signifikant mit einer Einschränkung des Gedächtnisses korrelieren (40, 120, 139).

1.6 Atrophie der Amygdala bei der Alzheimer-Demenz

Genauso wie beim Hippocampus, findet sich im Frühstadium der AD auch eine Atrophie der Amygdala in MRT-Untersuchungen. In der Studie von Lehericy et al. wurde eine Volumenabnahme der Amygdala von 36-40% verglichen mit der Kontrollgruppe gefunden (88). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Cuénod et al., bei der sich eine Volumenabnahme der Amygdala von 33% im Vergleich zur Kontrollgruppe fand. Konzentrierten sie ihr Augenmerk nur auf die Gehirnhälfte, die die größte Atrophie zeigte, so vergrößerte sich der Unterschied sogar auf rund 44% (36). Callen et al. fanden eine Volumenabnahme der Amygdala von 21% (34). Somit kann auch die Messung der Amygdala-Atrophie schon zu einem frühen Zeitpunkt der AD als Indikator genutzt werden, um AD-Patienten von gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Mizuno et al. konnten bei AD-Patienten im Frühstadium sogar noch vor einer signifikanten Volumenabnahme des Hippocampus eine Atrophie der Amygdala nachweisen (95). Diese Erkenntnisse sind mit der frühen neuropathologischen Beteiligung der Amygdala und ihrer Rolle in der Entwicklung von Gedächtniseinbußen bei der AD vereinbar (1, 2, 54, 70).

1.7 Liquorveränderungen bei der Alzheimer-Demenz

1.7.1 t-Tau-Protein als biologischer Marker einer neuronalen Degeneration

Wie bereits oben erwähnt, isolierten Weingarten et al. 1975 das Tau-Protein (140). Es ist hauptsächlich in Neuronen zu finden, und nach Schädigungen des Gehirns kommt es zu einer vermehrten Freisetzung in den Liquor (130). Dadurch wird es möglich, bei AD-Patienten die freigesetzte Fraktion des Tau–Proteins im Liquor in erhöhter Konzentration zu messen. Der bei den meisten Studien verwendete Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) weist alle Isoformen des Tau-Proteins unabhängig von der Phosphorylierung nach. Man spricht dabei vom „Gesamt-Tau“ oder total Tau (t-Tau).

Viele unabhängige Studien fanden bei AD-Patienten ein erhöhtes t-Tau im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Kontrollpersonen (12, 20, 29, 59, 79, 84, 133). Fasst man alle Ergebnisse zusammen, so ergibt sich bei den AD-Patienten ein Anstieg der Tau-Konzentration von etwa 300% verglichen mit den Kontrollpersonen (19).

T-Tau scheint kein spezifischer Marker für AD zu sein, sondern ein Marker neuronaler Degeneration. Bei Apoplex-Patienten wurde eine transiente Erhöhung des t-Tau-Proteins gefunden, die mit der Infarktgröße korreliert (62). Auch bei anderen Zuständen mit fulminantem Neuronenverlust wie zum Beispiel der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit oder post mortem wurde von einer massiven Erhöhung der Tau-Konzentration im Liquor berichtet, die die massive Schädigung von Neuronen widerspiegelt (18, 98, 101, 102). Kapaki et al. fanden bei Creutzfeldt-Jacob-Patienten eine 58-fache Erhöhung der Tau-Proteine im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Nimmt man einen Grenzwert von 2130 pg/ml, so zeigt sich eine hervorragende Trennschärfe zwischen AD-Patienten und Creutzfeldt-Jacob-Patienten. Allerdings müssen bei diesen Ergebnissen die sehr kleinen Fallzahlen berücksichtigt werden (80).

Auch in anderen dementiellen Erkrankungen wie z.B. der vaskulären Demenz finden sich erhöhte t-Tau-Werte (8, 20, 66).

Für die Differentialdiagnose gegen andere Demenzen ist t-Tau also nicht geeignet, AD versus gesundes Altern trennt es jedoch gut.

Bezieht man die senilen Plaques mit ihrem Hauptbestandteil, dem ß-Amyloid$_{1-42}$, in die Untersuchungen mit ein, so zeigt sich, dass eine gleichzeitige Untersuchung von ß-Amyloid $_{1-42}$ und t-Tau bei der Diskriminierung zwischen AD und neurologischen Erkrankungen ohne Demenz hilfreich ist. So konnte bei einer Sensitivität von 85% durch die Kombination der beiden Marker eine Spezifität von 86% erreicht werden. Betrachtete man die beiden Marker

jeweils getrennt, so fand sich für ß-Amyloid $_{1-42}$ eine Spezifität von 55% und für t-Tau von 65%. Für die Diskriminierung zwischen AD-Patienten und Patienten, die an einer anderen Form der Demenz erkrankt sind (z.B. frontotemporale oder vaskuläre Demenz), zeigte die kombinierte Untersuchung beider Marker bei einer Sensitivität von 85% eine ungenügende Spezifität von 58% (66).

Bei all den Messungen der Tau-Proteine darf man den Einfluss des Faktors „Alter" der Patienten nicht außer Acht lassen. Deshalb wurden altersabhängige Normwerte für Tau-Protein etabliert. Im Alter zwischen 21 und 50 Jahren liegt der Normwert unter 300pg/ml, für die 51-70-Jährigen unter 450pg/ml und bei den 71-93-Jährigen unter 500pg/ml (124). Tau-Protein kann auch in der klinisch oft schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Demenz und Depression eine Hilfe sein. Allerdings gilt dies nur für Patienten unter 70 Jahren, da sonst aufgrund des altersabhängigen Anstiegs von Tau-Protein die Trennschärfe deutlich geringer ist (31).

Das Tau-Protein liefert zudem weitere wertvolle Hinweise im Rahmen der Frühdiagnose einer AD. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sich bereits bei Patienten mit beginnender Demenz eine signifikante Erhöhung des Tau-Proteins messen lässt. In einem neuropsychologischem Screeningverfahren waren diese Patienten unauffällig, da ihre Werte alle noch oberhalb des Grenzwertes für eine Demenz lagen (29, 50, 84, 113). Auch „Risikopatienten" mit einer leichten kognitiven Störung, die später einer AD entwickelten, wurden bei ihrer Erstuntersuchung durch erhöhte Tau-Protein-Werte entdeckt (9, 11). Diese Erkenntnisse spielen für die Frühdiagnose der AD eine bedeutende Rolle, da eine erhöhte Tau-Protein-Konzentration schon in einem prädementiellen Stadium der Erkrankung für eine Behandlung mit einem Antidementivum sprechen könnte. Andreasen et al. konnten durch Verlaufsuntersuchungen von t-Tau-Protein bei 192 AD-Patienten über ein Jahr zeigen, dass es während dieser Zeit keine systematische Änderung der Konzentration gibt (8).

Auch eine Studie von Sunderland et al. fand bei AD-Patienten, die im Verlauf von zwei Jahren klinische Zeichen einer Progression der Erkrankung zeigten, keine signifikanten Veränderungen der t-Tau-Protein-Werte (129). Dieses Ergebnis festigt die Annahme, dass eine Erhöhung des Tau-Proteins schon relativ früh im Verlauf der AD nachgewiesen werden kann.

1.7.2 p-Tau_{231}–Protein als biologischer Marker der AD

Auf der Suche nach einem spezifischen Marker der AD wurden Untersuchungen an pathologisch phosphorylierten Tau-Proteinen gemacht. Liegt das Tau-Protein in hyperphosphorylierter Form vor, so akkumuliert es zunächst intrazellulär und lagert sich zu den gepaarten helikalen Filamenten zusammen (38). Diese sind Hauptbestandteil der neurofibrillären Bündel, die neben den senilen Plaques ein zweites histopathologisches Merkmal der AD darstellen. In hyperphosphorylierter Form verliert das Tau-Protein seine stabilisierende Wirkung, was eine Schädigung der Mikrotubuli mit Unterbrechung des axonalen Transportes zur Folge hat und schließlich im Untergang der Nervenzelle endet (68, 86, 136).

Erhöhte Werte von phosphoryliertem Tau-Protein bei Threonin 231 (p-Tau_{231}) können schon zu einem frühen Zeitpunkt der AD gefunden werden (10, 32). Andere Lokalisationen sind beispielsweise Threonin 181 sowie Serin 199 (71, 137). Mittlerweile gibt es verschiedene ELISA-Assays, die spezifische p-Tau-Formen erkennen können.

Man nimmt an, dass die Phosphorylierung von Tau-Protein an Threonin 231 (p-Tau_{231}) spezifisch für die AD ist und schon früh im Krankheitsverlauf auftritt, sogar noch vor der Bildung gepaarter helikaler Filamente, was Untersuchungen an Hirngewebe nahe legen (128). Andere Studien zeigten, dass erhöhte Werte von p-Tau_{231} bei Risikogruppen schon vor der Entwicklung einer Demenz gefunden werden können (10, 32).

Im Gegensatz zur transienten Erhöhung der Konzentration von t-Tau bei Apoplex-Patienten gibt es keine Änderung der Werte für p-Tau (62). Auch bei Creutzfeldt-Jacob-Patienten findet sich keine Erhöhung der p-Tau-Werte (114).

Die Arbeitsgruppe um de Leon fand Hinweise darauf, dass erhöhte p-Tau_{231}-Werte in hohem Maße mit einer Atrophie des Hippocampus korrelieren. Ihre Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass durch die Kombination der Liquor-Untersuchungen mit den im MRT gemessenen Volumina die Abgrenzung zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung erleichtert wird (39).

Im weiteren Verlauf der AD fallen die Konzentrationen von p-Tau_{231} ab, wobei der Abfall umso ausgeprägter ist, je schwerer die kognitive Beeinträchtigung bei der Erstuntersuchung war (55). Kohnken et al. konnten für p-Tau_{231} eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 97% bei der Trennung von AD-Patienten und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen zeigen (81). Auch bei der Abgrenzung der AD gegenüber der fronto-temporalen Demenz erweist sich p-Tau_{231} als sensitiver (90,2%) und spezifischer (92,3%)

Marker, der der Bestimmung von t-Tau überlegen ist (33). Ähnliche Werte fanden sich in einer Studie von Hampel et al., die für p-Tau$_{231}$ eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 92% bezüglich der Diskriminierung zwischen AD und fronto-temporaler Demenz ermittelten (56). Des Weiteren kann verglichen mit t-Tau mittels p-Tau$_{231}$ auch die Trennschärfe zwischen AD-Patienten und Patienten mit Major Depression verbessert werden (33). Eine Studie bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) zeigte bei der Erstuntersuchung eine signifikante Erhöhung der p-Tau$_{231}$-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Höhe der p-Tau$_{231}$-Werte prädizierte unabhängig vom Alter und vom Apo-E-Genotyp den kognitiven Abbau (32). Eine weiterführende Studie konnte zeigen, dass mit Hilfe des p-Tau$_{231}$ die Entwicklung einer LKS zu einer AD vorhergesagt werden kann (46).

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich schließen, dass die Bestimmung des p-Tau$_{231}$ die Spezifität des t-Tau in der Differentialdiagnose der AD erhöhen kann. Es könnte auch bei der Abgrenzung der AD von anderen Demenzen, bei der Früherkennung und bei der Verlaufsbeobachtung der AD von großer Hilfe sein.

1.8 Hypothesen und Zielsetzung der Arbeit

1.8.1 Hypothesen

Ausgehend von den Ergebnissen, dass erhöhte Werte von p-Tau$_{231}$ bei Risikogruppen schon vor der Entwicklung einer Demenz gefunden werden können (32), liegt dieser Arbeit die Hypothese zugrunde, dass hohe p-Tau$_{231}$-Werte eine hohe Ausprägung der Neurodegeneration darstellen, was sich wiederum in einer hohen Rate der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala zeigt. Somit könnten sie dazu benutzt werden, das Fortschreiten der AD in Bezug auf strukturelle Veränderungen des Gehirns vorherzusagen. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurden die Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala durch Messungen, die auf MRT-Bildern basierten, ermittelt. Diese werden als in vivo-Marker für regionalen Neuronenverlust (22, 99) und strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Fortschreiten der Krankheit gesehen (73, 85). Es wurde untersucht, ob erhöhte p-Tau$_{231}$-Werte im cerebrospinalen Liquor mit höheren Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten korrelieren. Außerdem wurde zusätzlich untersucht, ob auch zwischen t-Tau und den Atrophieraten ein Zusammenhang besteht.

1.8.2 Zielsetzung der Arbeit

Mit dieser Arbeit soll gezeigt werden, wie sich der neurodegenerative Prozess bei der AD mit einem Anstieg der Tau-Proteine im cerebrospinalen Liquor bei gleichzeitiger Atrophie spezifischer Regionen des Gehirns und einer quantifizierbaren Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden Personen darstellt.

Zunächst erfolgte die Auswertung der Volumina des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Anschließend wurden die t-Tau und p-Tau_{231}-Werte im Liquor von AD-Patienten bestimmt.

Im nächsten Schritt wurde die Ausprägung der Hippocampus- und Amygdala-Atrophie bei AD-Patienten bestimmt.

Als vierter Schritt wurden die Effekte der Tau-Proteine auf die Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten untersucht, ebenso wie die Effekte der Tau-Proteine auf die Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten.

Außerdem wurde die Effekte der Hippocampus- und Amygdala-Atrophie sowie der Tau-Proteine auf die MMSE-Werte berücksichtigt.

Schließlich wurde auch der Einfluss des Alters, MMSE-Wertes und antidementiver Behandlung auf die Ausgangsvolumina bzw. Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala gemessen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollpersonen

Bei dieser Studie wurden insgesamt 22 Patienten untersucht, die alle die Kriterien der NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association) für eine wahrscheinliche AD erfüllten (93). Des Weiteren standen zum Vergleich der Ausgangs-MR-Tomographien 21 gesunde Kontrollpersonen zur einmaligen Untersuchung zur Verfügung.
Das Ausgangsalter der AD-Patienten belief sich im Durchschnitt auf 67,8 Jahre, das der Kontrollpersonen auf 60,8 Jahre. In der Gruppe der AD-Patienten fanden sich 13 Frauen und 9 Männer, in der Kontrollgruppe wurden 11 Frauen und 10 Männer untersucht. Die AD-Patienten erreichten im ersten MMSE im Mittel 23,1 Punkte, die Kontrollen kamen auf 29,4 Punkte.
Die klinischen Charakteristika der AD-Patienten und Kontrollpersonen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Probanden

Untersuchte Gruppe	**Alter in Jahren Mittelwert [SD] [a]/ Bereich**	**weiblich/männlich [b]**	**MMSE Mittelwert[SD] [c]/ Bereich**
Kontrollen (21)	60,8 [± 8,5] 50 - 79	11/10	29,4 [± 0,7] 28 – 30
AD –Patienten (22)	67,8 [± 7,9] 53 - 78	13/9	23,1 [± 4,0] 14 - 29

a – unterschiedlich zwischen den Gruppen, $t = 2,8$ mit 41 FG, $p < 0,01$

b – kein Unterschied zwischen den Gruppen, $\chi^2 = 0,20$ mit 1 FG, $p = 0,66$

c – unterschiedlich zwischen den Gruppen, Mann-Whitney $U = 6,5$, $p < 0,001$;

Die folgende Graphik soll verdeutlichen, welche Untersuchungen bei den AD-Patienten im Laufe diese Longitudinalstudie durchgeführt worden sind.

Tabelle 2: Untersuchungssystematik

	Erstuntersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
Durchgeführte Untersuchungen	• Internistische und neurologische Untersuchung • Psychometrie • MRT • Röntgen-Thorax • EKG • EEG • Lumbalpunktion	• Internistische und neurologische Untersuchung • Psychometrie • MRT	• Internistische und neurologische Untersuchung • Psychometrie • MRT

Bei 20 AD-Patienten wurde zweimal eine MRT-Untersuchung durchgeführt, bei zwei AD-Patienten waren es drei Untersuchungen. Die Beobachtungszeit der AD-Patienten lag zwischen 11,3 und 41,0 Monaten (Mittelwert 18,4 [SD 9,4]). Im Durchschnitt lagen 17,8 Monate zwischen den einzelnen MRT-Untersuchungen (SD 9,2), wobei sich die Zeitspanne zwischen 11,0 und 41,0 Monaten erstreckte.

Keiner der AD-Patienten hatte einen Diabetes mellitus, bei zwei Patienten fand sich Bluthochdruck. Bis auf einen AD-Patienten wurden alle antidementiv behandelt, wobei von den 21 Patienten 15 einen Acetylcholinesterase-Hemmer erhielten und die restlichen 6 Patienten andere Medikamente wie zum Beispiel Akatinol, Ginkgo biloba und nootrope Substanzen.

Alle Patienten und Kontrollpersonen bzw. deren gesetzliche Vertreter, gaben nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Methodik der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Das Einverständnis der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland lag vor.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Magnetresonanztomographie

Das Phänomen der Magnetresonanz ist seit 1946 bekannt. Bis zum Anfang der 70er Jahre fand sie zunächst in chemischen und physikalischen Molekularanalysen Verwendung. Die ersten Schnittbilder aus der Magnetresonanz des Wasserstoffs wurden 1973 von Lauterbur angefertigt, wobei er sich noch der gefilterten Rückprojektion zur Bestimmung der Intensitätswerte einzelner Bildpunkte bediente, die seit 1972 in der Computertomographie

angewendet wurde (87). Die Verwendung von Gradientenfeldern zur Phasen- und Frequenzcodierung des Signals wurde 1975 von Ernst auf den Weg gebracht (45). Somit wurde aus der Signalmatrix mit Hilfe einer Fouriertransfomation ein dreidimensionales Bild geschaffen. Edelstein und seinen Mitarbeitern gelang es 1980 aufgrund dieser Technik, die ersten Bilder des Körpers zu konstruieren (44). Die heute angewandten Verfahren ermöglichen eine zeitliche Auflösung der Magnetresonanztomographie im Bereich einiger Millisekunden.

Für die Magnetresonanz besitzen nur die Elemente eine Bedeutung, die im Kern eine ungerade Nukleonenzahl haben, wie z. B. Wasserstoff, Kohlenstoff, Fluor, Natrium oder Phosphor. Da Wasserstoff im menschlichen Organismus im Vergleich zu den anderen Elementen die höchste Konzentration aufweist, eignet er sich am besten zur bildhaften Darstellung seiner Verteilung. Der Kern des Wasserstoffatoms besteht aus nur einem positiv geladenen Proton. Atomkerne mit unpaaren Nukleonen besitzen einen Nettodrehimpuls, den man als Spin bezeichnet. Sie rotieren um die eigene Achse und induzieren ein Magnetfeld. Somit induziert auch der Spin des Protons des Wasserstoffs ein Magnetfeld, das als magnetisches Dipolmoment bezeichnet wird. Bringt man die Kerne in ein starkes Magnetfeld, so werden sie durch eine von außen her angreifende elektromagnetische Welle mit genau definierter Frequenz in eine Taumelbewegung versetzt, was man Präzession nennt. Die Auslenkung der Kerne durch Hochfrequenzimpulse unter Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes nennt man kernmagnetische Resonanz oder auch Kernspinresonanz.

Unterbricht man die Einstrahlung der Hochfrequenz zu einem bestimmten Zeitpunkt, kippen die präzedierenden Kernspins in ihre Ausgangsposition zurück, wobei sie ihrerseits ein magnetisches Wechselfeld erzeugen. Die dabei abgegebene Energie kann im MR-Tomographen als Signal gemessen werden. Das erhaltene Hochfrequenzsignal nennt man Spinecho, die Rückkehr des Kernspins in seine Ausgangsposition Relaxation, die Rückkehrzeit Relaxationszeit. Da das Spinecho durch die Überlagerung der Effekte aller angeregten Kerne zustande kommt, ist seine Amplitude der Anzahl bzw. der Dichte oder Konzentration der betreffenden Kerne proportional. Die Relaxationszeit enthält noch weitere Informationen: durch Energieabgabe an die Umgebung ist die Dauer der Rückkehr der Kerne in ihre Ausgangslage vom Umgebungsmilieu abhängig. Der zeitliche Verlauf der Signalintensität wird von zwei Konstanten bestimmt. Durch Messung der longitudinalen oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 lassen sich Einblicke in das Umfeld des betreffenden Elements, d.h. das Milieu, in welchem es sich befindet, gewinnen. So können z.B. Informationen über die Viskosität der Körperflüssigkeiten in der untersuchten Region

gewonnen werden. Durch die sogenannte transversale oder Spin-Spin-Relaxation geraten die anfangs synchron präzedierenden Kerne allmählich aus dem Takt. Sie verlieren mit der Zeit durch Wechselwirkung untereinander ihre Phasengleichheit. Die Spin-Spin-Relaxation T2, die Zeit des exponentiellen Abfalls des Quermagnetismus, gibt weitere Informationen über das untersuchte Organ.

Man kann durch unterschiedliche Messsequenzen den Einfluss der einen Konstanten in den Vordergrund stellen und den der anderen unterdrücken, indem man die Zeit zwischen zwei Auslenkimpulsen (Repetitions- oder TR-Zeit) und die Zeit zwischen Auslenkimpuls und Signalmessung (Echo- oder TE-Zeit) unterschiedlich wählt. Somit erhält man ein Bild, das entweder mehr T1- bzw. T2-gewichtet ist. Da unterschiedliche Gewebe unterschiedliche T1- und T2-Zeitkonstanten haben, können so Gewebetypen durch ihr sequenzspezifisches Signal differenziert werden.

Eine andere Analysemöglichkeit benutzt nicht die Stärke, sondern die Frequenz der Spinechos. Da die Atomkerne von Elektronenhüllen umgeben sind, die das Magnetfeld abschirmen, ist die Resonanzfrequenz um einen gewissen Betrag erniedrigt. Da die Elektronenhülle an chemischen Bildungen teilnimmt, ist das Ausmaß der Erniedrigung der Spinechofrequenz von der Art der Bindung abhängig. Wenn man folglich einen ganzen Bereich von Hochfrequenzfeldern einstrahlt, kann anhand der Frequenz des Spinechos auf Art und Häufigkeit vorhandener Bindungstypen im untersuchten Objekt geschlossen werden.

Die Magnetresonanztomographie zeichnet sich durch eine deutliche und differenzierte Darstellung der Weichteile aus, wohingegen die Darstellung der Knochen in den Hintergrund tritt.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch MRT-Untersuchungen keine akuten oder chronischen Schäden zu erwarten sind. Als Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung gelten lediglich ferromagnetische Implantate, Endoprothesen, Herzschrittmacher oder metallische Gefäßclips (30, 61, 106).

Die kraniellen MR-Tomographien der AD-Patienten und Kontrollpersonen wurden mit einem 1.5 T Siemens Magnetom Vision MRI-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Bei allen AD-Patienten und Kontrollpersonen wurde eine volumetrische T1-gewichtete, sagittal orientierte MRT-Sequenz gefahren mit einer Repetitionszeit (TR) von 11,6 Millisekunden und einer Echozeit (TE) von 4,9 Millisekunden (Schichtdicke von 1,2 Millimeter, Auflösung von 0,94 Millimeter in der Messebene). Einige Bilder wurden mit einer Auflösung von 0,5 Millimeter in der Messebene gemacht, die dann mit Hilfe der

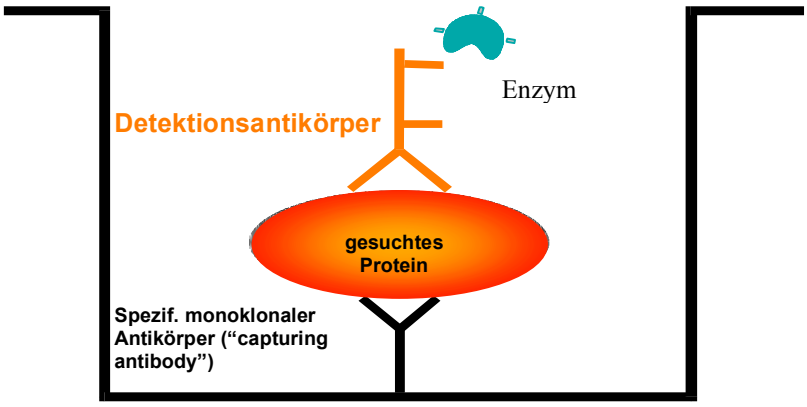
ANALYZE AVW software (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA) auf eine Auflösung von 0,94 Millimeter in der Messebene interpoliert wurden. Zusätzlich gab es noch eine axial orientierte „fast FLAIR“-Sequenz (TR = 9000 Millisekunden, TE = 110 Millisekunden, Schichtdicke von 6 Millimeter, Auflösung von 0,94 Millimeter in der Messebene). Die Gesamtuntersuchungsdauer betrug ungefähr 30 Minuten pro Proband, wobei kein Kontrastmittel verabreicht wurde.

2.2.2 Liquor

Die AD-Patienten waren bei Durchführung der Lumbalpunktionen nicht nüchtern. Im Sitzen wurde nach gründlicher Hautdesinfektion unter sterilen Kautelen die Spinalnadel (22G Sprotte®-Standard-Nadel) mit Hilfe einer Einführungskanüle in der Mittellinie (meist zwischen LWK4/5) in Richtung Subarachnoidalraum vorgeschoben. Nach Erreichen des Subarachnoidalraumes (meist erkennbar durch Widerstandsverlust) wurde der Mandrin entfernt, und es konnte Liquor abtropfen. Der Liquor wurde in Eppendorf-Gefäße, die sich in einem eisgekühlten Metallständer befinden, aufgenommen und sofort ins Labor gebracht. Hier wurde ein Teil des Liquors zur Bestimmung des Liquorstatus und des Reiberschemas verwendet. Beides war bei allen Patienten unauffällig. Der restliche Liquor wurde bei 3000g für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand in Portionen zu 500 µl bei –80°C zur späteren Bestimmung des Tau-Proteins und p-Tau_{231} sofort tiefgefroren.
Zur Bestimmung der Konzentrationen des t-Tau und p-Tau_{231} wurden „enzyme-linked immunoabsorbent assays“ (ELISA) verwendet (t-Tau: Innotest hTau, Innogenetics, Zwjindrecht, Belgium, Kit-No.: K-1032; p-Tau_{231}: Applied NeuroSolutions Inc., Vernon Hills, IL, USA). Bei dieser Methode werden die spezifischen monoklonalen Antikörper („capturing antibodies“) auf ein Trägermedium gebunden. Als Trägermedium dient lichtdurchlässiges Polystyrol mit der Fähigkeit, Proteine über passive Adsorbtion anzulagern. Meist wird dazu eine Mikrotiterplatte verwendet, die 96 etwa 300 µl fassende Vertiefungen enthält und aus Polystyrol gepresst ist. An die Oberfläche dieser Vertiefungen werden spezifische Antikörper gegen das zu untersuchende Protein gebunden. Da noch verbleibende Bindungskapazitäten das Messergebnis verfälschen würden, deckt man zur Absättigung die restliche Reaktionsoberfläche mit einem unspezifischen Protein ab. Dabei handelt es sich um das so genannte Blockmedium, das weder mit dem zu untersuchenden Protein noch mit dem zu detektierenden Antikörper reagiert. Anschließend trägt man die Proben auf. Befinden sich darin Proteine, die mit dem an die Platte gebundenen Antikörper reagieren, bildet sich ein

Antigen-Antikörper-Komplex aus. Im nächsten Schritt wäscht man ungebundene bzw. unspezifische Proteine und die restlichen Probenbestandteil aus der Reaktionskammer aus. Nun gibt man sog. Detektionsantikörper dazu. Sie sind gegen das gesuchte Protein gerichtet und an ein Enzym gekoppelt. Sie haben zwei unterschiedliche Epitope, die von den beiden Antikörpern als Antigen erkannt werden. Anschließend werden wiederum die ungebundenen Antikörper ausgewaschen. Im letzten Schritt trägt man ein Substrat ein, das von dem gekoppelten Enzym in einen wasserlöslichen Farbstoff umgesetzt wird.
Dabei ist die entstehende Farbintensität der Menge an gesuchtem Protein direkt proportional.
In einigen Tests ist ein Verstärkungsschritt eingebaut, in dem das Farbsubstrat an Avidin oder Streptavidin gekoppelt wird, das an biotynilierte Detektionsantikörper bindet.
Dann wird die optische Dichte der Proben photometrisch gemessen, wobei die Wellenlänge des transmittierten Lichts dem Absorptionsmaximum des verwendeten Farbstoffes entsprechen muss. Die Spezifität kann noch erhöht werden, wenn man von den Messwerten den so genannten Leerwert abzieht. Dieser wird ermittelt, indem man ohne Probenzugabe die Schritte des ELISA durchführt.
Die Berechnung der Proteinkonzentrationen der zu bestimmenden Proben erfolgt bezogen auf die Standardkurve, die anhand bekannter Proteinkonzentrationen für jede Testdurchführung neu erstellt wird. Für die Standardkurve werden die bekannten Proteinkonzentrationen auf der Abszisse (x-Achse) und die Mittelwerte der Extinktion der einzelnen Standardlösungen (in der Regel Doppelbestimmungen) auf der Ordinate (y-Achse) aufgetragen und durch diese Punkte die entsprechende Kurve gezeichnet. Anhand der Mittelwerte der Absorption für jede Liquorprobe unbekannter Konzentration wird aus der Standardkurve die Konzentration abgelesen.
In der folgenden Abbildung 4 ist das Prinzip des ELISA-Tests noch mal graphisch dargestellt.

Abbildung 4: Prinzip des ELISA-Tests



(nach: Bürger, K.: Liquoruntersuchungen zur Früh- und Differentialdiagnose der Alzheimer-Krankheit – Untersuchungen von Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau Protein sowie Amyloidβ1-42 Peptid als Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München 2005, p. 54, Abb. 13)

2.2.3 Psychometrische Testung

Mit Hilfe von standardisierten Tests können die kognitiven Hauptsymptome der Demenz erfasst werden. Dabei untersucht man folgende Bereiche: Gedächtnis für neu Erlerntes, Orientierung, Sprache, Assoziationsgeschwindigkeit, Gedächtnis für älteres Material, Aufmerksamkeit, motorische Handlungsfähigkeit, Objekterkennung, Abstraktions- und Planungsfähigkeit, kognitive Flexibilität und Ideenreichtum sowie Urteilskraft. Diese Funktionen können mit kurzen Screening-Tests, standardisierten Testbatterien oder individuell zusammengestellten Einzeltests untersucht werden.

Heutzutage wird weltweit am häufigsten der Mini-Mental State Test (MMSE) als Kurztest verwendet (48). Er ist kurz, einfach durchzuführen und benötigt wenig Testmaterial. Mit dem MMSE werden einige alltagspraktische, einfache Aufgaben zur Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Kopfrechnen und Abzeichen geprüft. Der Bereich von 0-11 Punkten entspricht einer schweren Demenz, 12-18 Punkte einer mittelschweren Demenz und 19-23 einer leichten Demenz. Dennoch kann damit nicht auf die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten geschlossen werden. Je nach prämorbidem Leistungsniveau variiert die Grenze zwischen „gesund“ und „kognitive Beeinträchtigung“. Auch das vorbestehende Ausbildungsniveau nimmt Einfluss auf die Leistung in den entsprechenden

psychometrischen Testungen. So können Menschen mit sehr hohem Intelligenzniveau zu Beginn einer Demenz noch sehr gute Leistungen zeigen, wohingegen nicht-demente Personen mit einem niedrigeren Intelligenzniveau auffällig niedrige Werte erreichen können (43). Zudem ist das Alter ein wichtiger Faktor. Je nach Autor wird sie mit 23 bis 26 Punkte angegeben (96).

Neben den Kurztests stehen auch Testbatterien zur erweiterten psychometrischen Untersuchung der Patienten im Rahmen von Diagnostik und Verlaufsbeobachtung zur Verfügung. Da sie jeweils mehrere kognitive Funktionsbereiche testen, können damit zusätzlich noch differentielle Einbußen bestimmter Bereiche dargestellt werden. Eine dieser Testbatterien ist die CERAD-Batterie, die 1986 von amerikanischen Gedächtnisambulanzen im Rahmen einer gemeinsamen Dokumentations- und Forschungstätigkeit unter dem Namen Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease (CERAD) entwickelt wurde. Heute wird diese CERAD-Batterie von zahlreichen deutschsprachigen Gedächtnissprechstunden und Memory-Kliniken verwendet. Über die Jahre hat sie sich als objektiv, reliabel, ökonomisch (Dauer etwa 40 Minuten) und relativ einfach durchführbar erwiesen. Sie deckt die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis durch folgende sieben Tests ab (97):

1. MMSE
2. Erlernen von 10 Wörtern in drei Lerndurchgängen
3. Freie Wiedergabe der zuvor gelernten 10 Wörter
4. Richtige Identifikation der zuvor gelernten 10 Zielwörter
5. Testung der Sprachproduktion und semantischen Assoziationsgeschwindigkeit (verbale Flüssigkeit)
6. Benennung von 15 Strichzeichnungen von Gegenständen wie Zange, Baum oder Kanu (Auswahl aus dem Boston Naming Test)
7. Konstruktive Praxis

Das Leitsymptom der Gedächtnisschwäche lässt sich mit Hilfe der drei Gedächtnissubtests Wörter lernen, Wörter erinnern und Wörter wieder erkennen zu Beginn einer Demenz gut quantifizieren. Mit Hilfe dieses Subtests kann gut zwischen Gesunden und leicht dementen Patienten unterschieden werden. Erst zur Differenzierung zwischen einer mittelschweren und schweren Demenz wird der Modified Boston Naming Test zu Rate gezogen, da er vorher wenig sensibel ist (118).

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Erstellung des kognitiven Profils bei den AD-Patienten die CERAD-Batterie durchgeführt. Die gesunden Kontrollpersonen unterzogen sich nur einem MMSE. In der späteren Auswertung wurden nur die im MMSE erzielten Resultate berücksichtigt. Drei der AD-Patienten hatten eine mittelgradige Demenz (10-20 Punkte), und 19 zeigten eine milde Demenz (über 20 Punkte). Die Kontrollpersonen erreichten alle einen Punktwert von 27 Punkten oder mehr.

2.3 Auswertung der Daten

2.3.1 MRT-Daten-Processing

Die Bearbeitung und Segmentierung der Bilder wurde am McConnell Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Kanada durchgeführt. Alle Bilder wurden auf eine Silicon Graphics-Workstation (Silicon Graphics, Mountain View, California, USA) übertragen.

Vor der volumetrischen Vermessung wurde zuerst ein Algorithmus angewandt, um die MRT-Bilder, die zu verschieden Untersuchungszeitpunkten angefertigt wurden, aneinander anzugleichen (35). Dabei wurden zunächst für jeden Patienten die zweiten MRT-Bilder an die erste MRT-Untersuchung angeglichen, wobei eine definierte Schablone zur Anpassung diente (bei den beiden Patienten, bei denen insgesamt drei MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden, galt diese Prozedur dann jeweils für die dritten MRT-Bilder). Dann wurden die MRT-Bilder der ersten Untersuchung transformiert, damit sie mit Koordinaten, die sich auf den Talairach Atlas (131) stützen, übereinstimmten. Schließlich wurde diese Transformation für die zuvor bearbeiteten zweiten und dritten MRT-Untersuchungen angewandt, was insgesamt nur eine Interpolation der ursprünglichen Daten notwendig machte. Somit wurden nicht nur Unterschiede, die durch die abweichenden Lagen des Kopfes bei der Untersuchung bedingt waren, sondern auch die jeweiligen unterschiedlichen Gehirngrößen der Patienten korrigiert. Damit wurde sichergestellt, dass alle MRT-Bilder gleich, d.h. parallel zur Mittellinie des Gehirns ausgerichtet waren.

Diese Bearbeitung der Bilder erhöhte die Inter-Untersucher- und Intra-Untersucher-Reliabilität der volumetrischen Vermessung. Die volumetrische Auswertung der MRT-Bilder wurde mit Hilfe des interaktiven Softwareprogramms DISPLAY durchgeführt, das am Brain Imaging Center des Neurologischen Institutes in Montreal entwickelt wurde. Dieses Programm erlaubt die gleichzeitige Darstellung und Segmentation von Volumina in koronarer, sagittaler und horizontaler Ausrichtung (108).

2.3.2 Vermessung des Hippocampus

Unterschiedliche Methoden verschiedener Arbeitsgruppen bezüglich der Datenerfassung, Bearbeitungssoftware und Festlegung der anatomischen Grenzen bei der volumetrischen Vermessung des Hippocampus und der Amygdala haben es schwer gemacht, die gefundenen Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Prüssner et al. haben eine Methode entwickelt, die helfen kann, dieses Problem zu lösen (108). Im Rahmen dieser Studie wurde zur Vermessung der Hippocampus- und Amygdala-Volumina das von Prüssner et al. entwickelte Programm verwendet.

Der Hippocampus kann von anterior nach posterior in drei Teile unterteilt werden: Kopf-Körper-Schwanz. Zum Hippocampus-Schwanz zugehörig wurden der Gyrus dentatus, die Regionen des Cornu ammonis (CA), der an die CA-Regionen angrenzende Teil des Gyrus fasciolaris, der Alveus und die Fimbria hippocampi definiert. Ausgeschlossen wurden der Andreas-Retzius-Gyrus, der daran angrenzende Teil des Gyrus fasciolaris und die Crus fornicis.

Der am meisten posterior liegende Teil des Hippocampus wurde definiert als das erste Auftreten von grauer Substanz inferiomedial des Trigonums des Seitenventrikels in der kaudorostralen Ausrichtung des Hippocampus. Die laterale Begrenzung am Schwanz des Hippocampus war das Trigonum des Seitenventrikels. Nach medial wurde die Grenze des Hippocampus durch die weiße Substanz identifiziert.

Die anteriore Abgrenzung des Hippocampus-Schwanzes vom Gyrus fasciolaris und des Andreas-Retzius-Gyrus ist kaum möglich, da sie in den T1-gewichteten MR-Bildern als graue Substanz erscheinen. Sie finden sich medial des Hippocampus-Schwanzes und sind der Cisterna quadrigeminale angelagert. Also wurde eine willkürliche Grenze zwischen dem Hippocampus-Schwanz und dem Andreas-Retzius-Gyrus gezogen. Sie verläuft als vertikale Linie vom medialen Ende des Trigonums des Seitenventrikels bis zum Gyrus parahippocampalis.

Um die superiore Grenze zwischen den Crura der Fornix und dem Hippocampus-Schwanz ziehen zu können, wurde eine zweite horizontal verlaufende willkürliche Linie von der superioren Begrenzung der Cisterna quadrigeminale zum Trigonum des Seitenventrikels gezogen. Die inferiore Grenze des Hippocampus an dieser Stelle wurde wieder durch weiße Substanz gegeben.

Sowohl beim Schwanz als auch Körper das Hippocampus wurde das Band weißer Substanz am superolateralen Bereich des Hippocampus, die Fimbria hippocampi, mit eingeschlossen,

genauso wie der Gyrus dentatus, der zwischen den vier Feldern des Ammonshorns im Hippocampus gelegen ist, die vier Felder selbst sowie das Subiculum.

Ausgeschlossen wurde der Gyrus parahippocampalis, der unterhalb der oben genannten Strukturen liegt und dessen oberste Schicht mit den vier Feldern des Ammonshorns verschmelzen kann. Also wurde die erste sichtbare inferiolaterale Schicht an grauer Masse von den Berechnungen ausgeschlossen, da sie als Teil des Gyrus parahippocampalis angesehen wurde.

Auch die Abgrenzung des Subiculums vom entorhinalen Kortex erwies sich als schwierig, da diese beiden Strukturen auf dem MR-Bildern keine Unterschiede bezüglich der Wichtung zeigten. Um diese beiden Strukturen dennoch voneinander differenzieren zu können, zog man medial der Cisterna vom untersten Teil des Hippocampus-Körpers eine Linie im Winkel von 45°. Manchmal war diese Vorgehensweise nicht notwendig, da Subiculum und entorhinaler Kortex durch weiße Substanz getrennt wurden. In diesem Fall galt sie als Begrenzung für den Hippocampus-Körper. Das Unterhorn des Seitenventrikels galt als laterale Begrenzung. Die superomediale Grenze wurde durch die Cisterna quadrigeminale definiert.

Am schwierigsten war es, die Grenzen des Hippocampus-Kopfes festzulegen. Die medialen und inferioren Begrenzungen wurden nach der gleichen Vorgehensweise bestimmt, wie schon im Bereich des Hippocampus-Körpers, wobei das Subiculum, die vier Felder des Ammonshorns und der Gyrus dentatus eingeschlossen wurden.

Die wichtigsten Strukturen, um die lateralen, anterioren und superioren Grenzen des Hippocampus-Kopfes zu identifizieren, waren der Recessus des Unterhorns des Seitenventrikels und der Alveus.

Dennoch galt der Alveus selbst nicht als Grenze. Eine zusätzliche Pixelreihe anterior des Alveus wurde für die Vermessungen eingeschlossen. Um die anteriore und mediale Begrenzung festzulegen, wurden neben der koronaren Schichtung auch die sagittale und horizontale Schichtung benutzt. So konnte in der sagittalen Ebene der Alveus oft besser identifiziert werden.

2.3.3 Vermessung der Amygdala

Die Amygdala liegt im superomedialen Temporallappen, anterior und teilweise superior des Hippocampus und superior des entorhinalen Kortex. Aufgrund der Verbindung von grauer Substanz zu Teilen der Basalganglien nach superior und zum entorhinalen Kortex nach inferior ist die Identifikation und Segmentation der Amygdala bei MRT-Bildern schwierig.
Bei dieser Studie wurde das posteriore Ende der Amygdala in der koronaren Ebene als der Punkt definiert, an dem graue Substanz zum ersten Mal superior des Alveus und lateral des Hippocampus-Kopfes auftaucht. Konnte der Alveus nicht dargestellt werden, so galt das Unterhorn des Seitenventrikels als Grenze. Die superiore Begrenzung der Amygdala wurde willkürlich durch eine horizontale Linie zwischen dem superolateralen Teil des Sehtrakts und dem Boden des inferioren Teils des Sulcus circularis der Insel definiert.
So konnte der Einschluss von Teilen des Putamens und Claustrums in die Vermessung der Amygdala vermieden werden. Manchmal fand sich jedoch eine dünne Schicht weißer Substanz zwischen der Amygdala und der angrenzenden grauen Substanz des Putamens, die dann auch als superiore Begrenzung der Amygdala festgelegt wurde.
Um die mediale und laterale Grenze festzulegen, wurde die horizontale Ebene benutzt. Die Cisterna ambiens galt als mediale Grenze, nachdem eine direkt angrenzende Schicht grauer Substanz in der Annahme ausgeschlossen wurde, dass eine klare Trennung von der Cisterna aufgrund von Partialvolumeneffekten nicht möglich sei.
Weiter anterior und inferior strahlt der entorhinale Kortex medial in die Amygdala ein. In der horizontalen Ebene war es manchmal möglich, diese Strukturen darzustellen und dann von den Vermessungen der Amygdala auszuschließen. Falls der entorhinale Kortex nicht zu identifizieren war, wurde ein Halbkreis, der sich vom lateralen Ende des Seitenventrikels zum Alveus erstreckte, als willkürlicher Orientierungspunkt für die anteriore Grenze der Amygdala gezogen. War der Alveus nicht sichtbar, wurde stattdessen das Unterhorn des Seitenventrikels benutzt.
In der horizontalen Ebene wurde die laterale Begrenzung der Amygdala durch die laterale Hälfte des Halbkreises vom Recessus des Unterhorn des Seitenventrikels medialseitig zum Unterhorn des Seitenventrikels lateralseitig definiert. Um die inferiore Grenze der Amygdala festzulegen, wurden die koronaren Bilder verwendet. Der tentoriale Einschnitt diente als Demarkierungslinie zwischen der Amygdala und dem entorhinalen Kortex, wobei man die graue Substanz inferolateral der Einkerbung ausschloss. In der horizontalen Ebene wurde die anteriore Begrenzung der Amygdala auf Höhe des Endes des lateralen Sulcus definiert.

2.3.4 Bestimmung der Reliabilität

Die interpersonelle Reliabilität wurde beurteilt, indem vier Personen unabhängig voneinander dieselben fünf MRT-Bilder vermaßen (108). Der Variationskoeffizient belief sich dabei zwischen 1,8% (rechter Hippocampus) und 5% (rechte Amygdala). Die intrapersonelle Reliabilität wurde dadurch eingeschätzt, indem eine Person fünfmal dieselben MRT-Aufnahmen ausmaß. Die Variationskoeffizienten fanden sich zwischen 2,2% (rechte Amygdala und rechter Hippocampus) und 2,5% (linke Amygdala). Die Intraclass-Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,91 (rechter Hippocampus) und 0,95 (linke Amygdala) (105).

Tabelle 3: Inter- und intrapersonelle Intraclass-Korrelationskoeffizienten (aus Prüssner 2000)

	Inter	**Intra**
Rechter Hippocampus	0.94	0.91
Linker Hippocampus	0.86	0.94
Linke Amygdala	0.84	0.95
Rechte Amygdala	0.83	0.91

2.4 Statistische Methoden

Die Effekte der Tau-Protein-Werte im Liquor auf die Raten der Atrophie von linkem und rechtem Hippocampus sowie der linken und rechten Amygdala wurden durch das hierarchische lineare Modell bestimmt, wobei die SAS 8.02 Proc Mixed Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) benutzt wurde (90).

Es wurden die den unterschiedlichen Tau-Protein-Werten zuzuordnenden Veränderungen der veranschlagten Rate der Atrophie bei Hippocampus und Amygdala berechnet. Außerdem wurden die Haupteffekte der Tau-Protein-Werte auf die Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala untersucht. Zudem wurden die MMSE-Werte und die Dauer der Erkrankung zu diesem Modell hinzugefügt, um Effekte, die durch die Schwere und das Stadium der Erkrankung bedingt sind, auszuschließen.

Um eventuelle Einflüsse des Alters zu berücksichtigen, wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe einer multiplen Regression beurteilt, wobei die Volumina als abhängige Variablen eingingen und Alter sowie Diagnose als unabhängige Variablen.

Für die Korrelationsanalyse zwischen dem Abfall des MMSE-Wertes und der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala wurde der Spearmansche Korrelationskoeffizient benutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala

Die Volumina des Hippocampus und der Amygdala waren bei den AD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert ($p < 0,003$ für alle Vergleiche). Auch nachdem die beiden Gruppen mit Hilfe eines multiplen linearen Regressionsmodells für Alterseffekte kontrolliert wurden, blieben diese Effekte signifikant ($p < 0,05$) (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Hippocampus - und Amygdala - Volumina

Region	Kontrollpersonen (n = 21)	AD-Patienten (n = 22)	% Unterschied AD gegen Kontrollpersonen
Amygdala links	975,7 [SD 249,5]	748,1 [SD 223,2]	-23%*
Amygdala rechts	1000,6 [SD 298,7]	671,9 [SD 254,6]	-33%**
Hippocampus links	3158,5 [SD 582,4]	2267,2 [SD 640]	-28%***
Hippocampus rechts	3328,0 [SD 556,4]	2267,7 [SD 651]	-32%***

Mittelwerte [± SD] der Volumina von linker und rechter Amygdala und linkem und rechtem Hippocampus in mm^3.

∗ - signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen, die für Alterseffekte kontrolliert wurden ($p = 0,026$)

∗∗ - signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen, die für Alterseffekte kontrolliert wurden ($p = 0,004$)

∗∗∗- signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen, die für Alterseffekte kontrolliert wurden ($p < 0,001$)

3.2 Bestimmung der t-Tau- und p-Tau_{231}-Werte der AD-Patienten

Tabelle 5 zeigt die t-Tau und p-Tau_{231}-Werte der AD-Patienten. Diese Werte sind mit denen aus früheren Studien vergleichbar (31, 59, 132).

Tabelle 5: t-Tau- und p-Tau$_{231}$-Werte

Liquormarker	Mittelwerte (pg/ml)	SD	Bereich (pg/ml)
t-Tau	608,14	314,63	73 - 1248
p-Tau$_{231}$	729,63	404,25	48,09 – 1320,16

3.3 Bestimmung der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten

Geschätzt aus dem hierarchischem linearen Modell lag die jährliche Atrophie des rechten und linken Hippocampus bei circa 14% und die der rechten und linken Amygdala bei circa 18% (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Ausprägung der Hippocampus- und Amygdala-Atrophie bei AD-Patienten (n = 22)

Region	Jährliche %-Ausprägung der Atrophie
Linke Amygdala	-18,6 [SD 6,1]*
Rechte Amygdala	-18,0 [SD 4,7]*
Linker Hippocampus	-13,8 [SD 5,2]*
Rechter Hippocampus	-14,3 [SD 5,7]*

Mittelwerte [± SD] der jährlichen prozentualen Ausprägung der Atrophie der Amygdala und des Hippocampus basierend auf einem Random-Effekt-Modell

∗ - signifikanter Unterschied zu Steigung = 0**,** $p < 0{,}001$

3.4 Zusammenhang zwischen Liquorwerten und Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala

Im hierarchischen linearen Modell gab es einen signifikanten Effekt des p-Tau$_{231}$ und t-Tau auf die Ausgangsvolumina des linken und rechten Hippocampus sowie der linken Amygdala, wobei höhere Tau-Proteinwerte mit höheren Ausgangsvolumina einhergingen (s. Tabelle 7, s. Abbildungen 5-12).

Die Signifikanzen in den Abbildungen 5-20 zeigen andere Werte als in den Tabellen 7-9. Dies liegt daran, dass die Abbildungen die Einzelkorrelationen zeigen, die Tabellen jedoch ein mehrdimensionales Modell repräsentieren.

Tabelle 7: Effekte der Tau-Proteine auf die Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala

Region	p-Tau$_{231}$		t-Tau	
	beta	**p**	**beta**	**p**
Linker Hippocampus	0,65	< 0,002	0,50	< 0,01
Rechter Hippocampus	0,63	< 0,001	0,46	< 0,03
Linke Amygdala	0,58	< 0,001	0,48	< 0,01

Abbildung 5: Ausgangsvolumina des linken Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

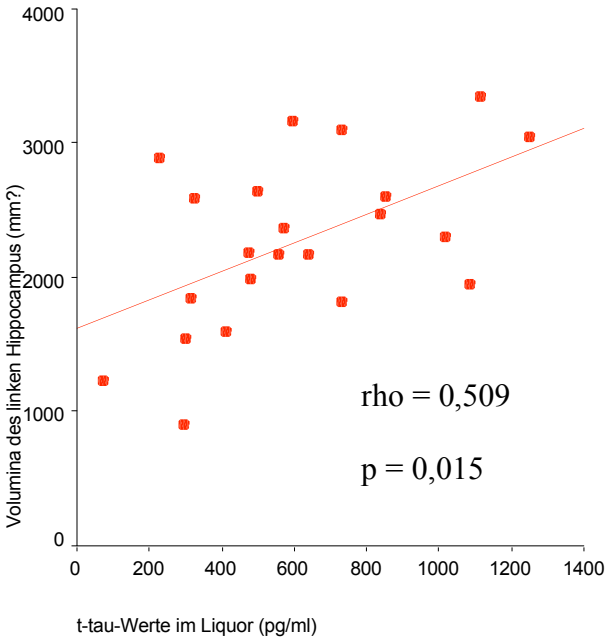


Abbildung 6: Ausgangsvolumina des linken Hippocampus und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

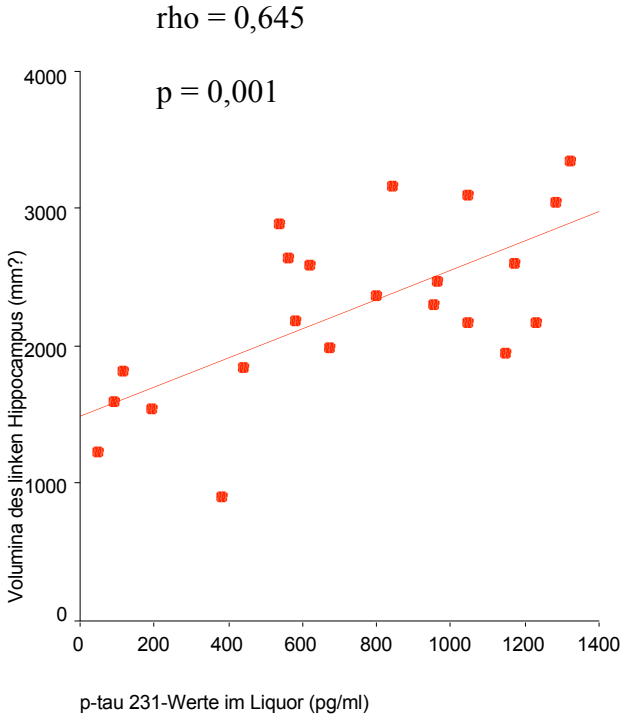


Abbildung 7: Ausgangsvolumina des rechten Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

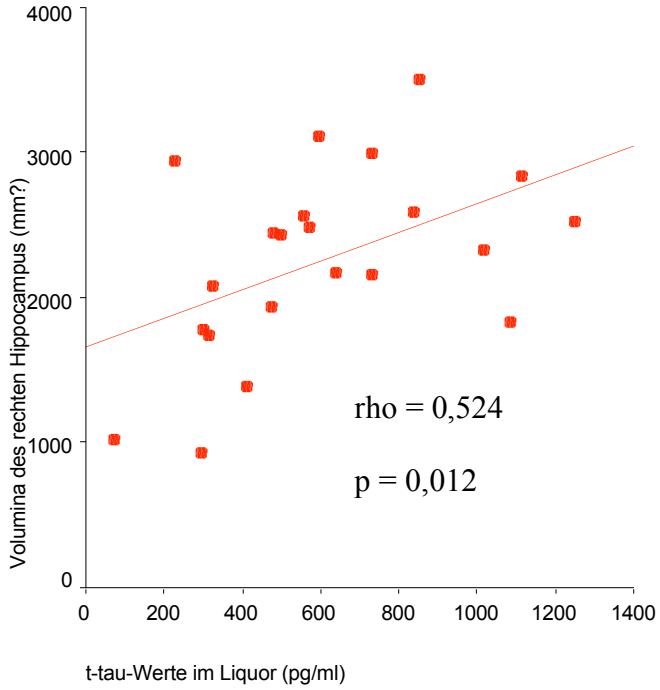


Abbildung 8: Ausgangsvolumina des rechten Hippocampus und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

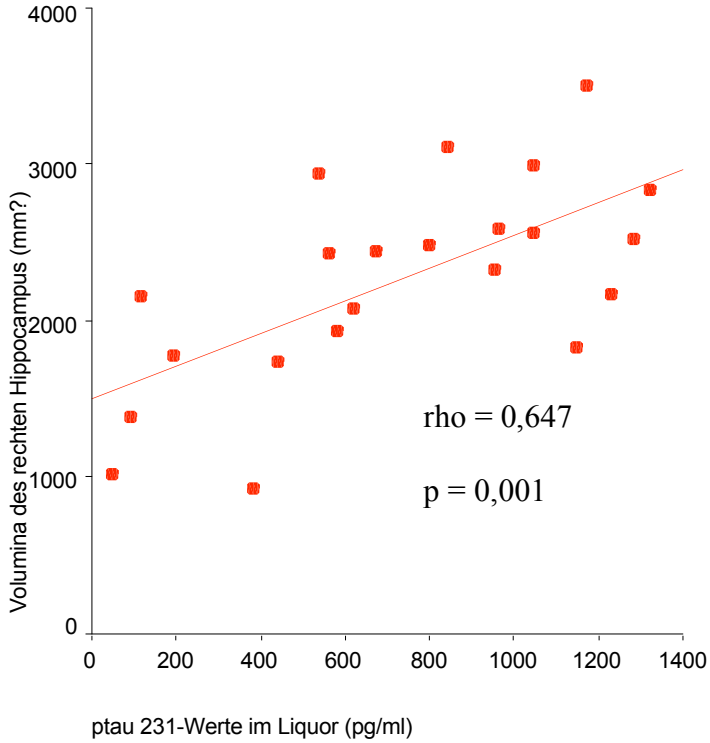


Abbildung 9: Ausgangsvolumina der linken Amygdala und t-Werte bei AD-Patienten

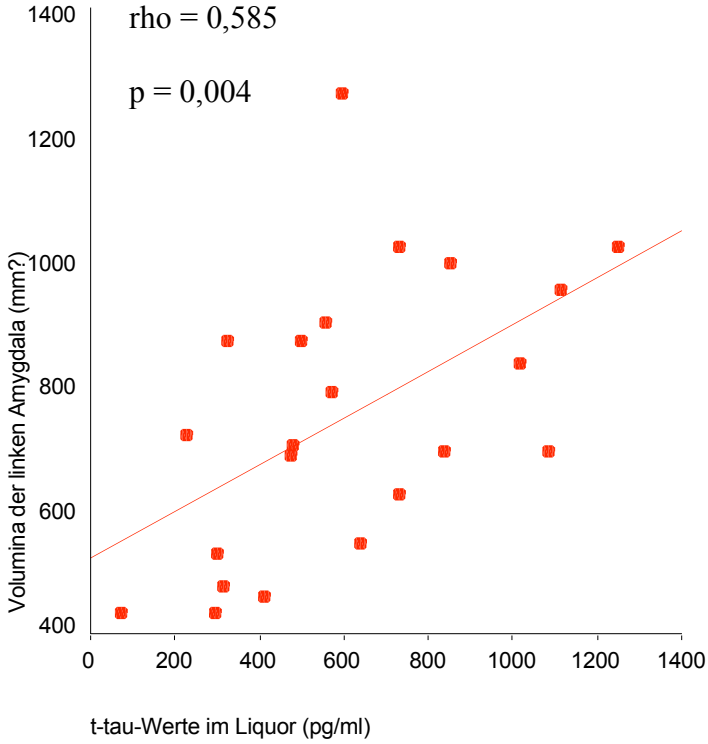


Abbildung 10: Ausgangsvolumina der linken Amygdala und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

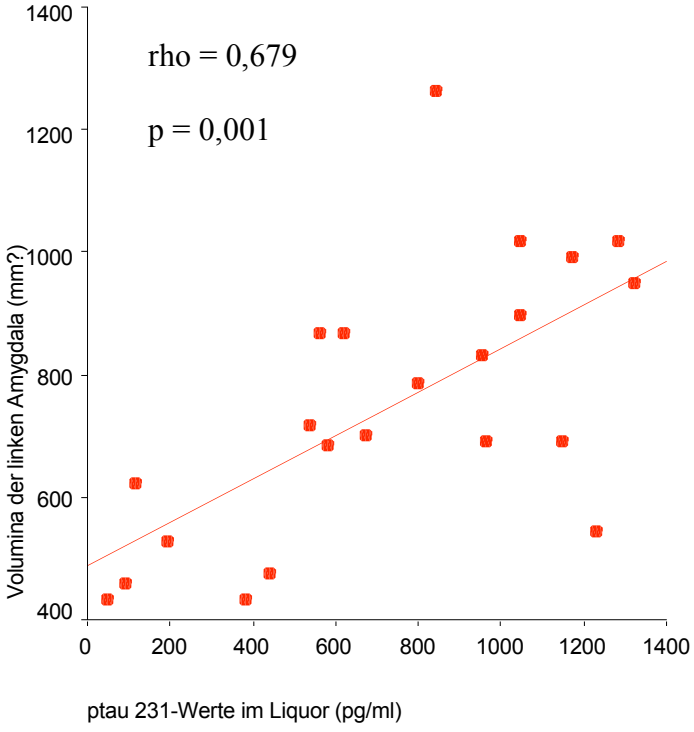


Abbildung 11: Ausgangsvolumina der rechten Amygdala und t-Werte bei AD-Patienten

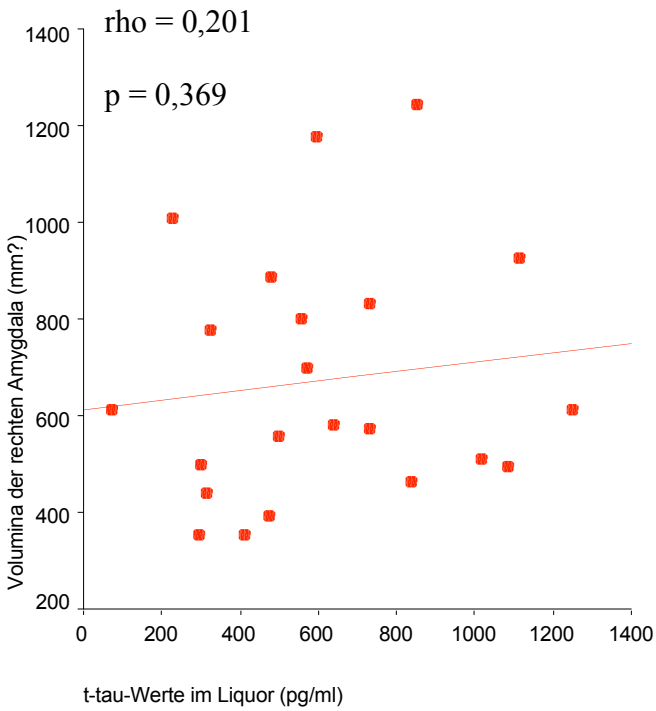
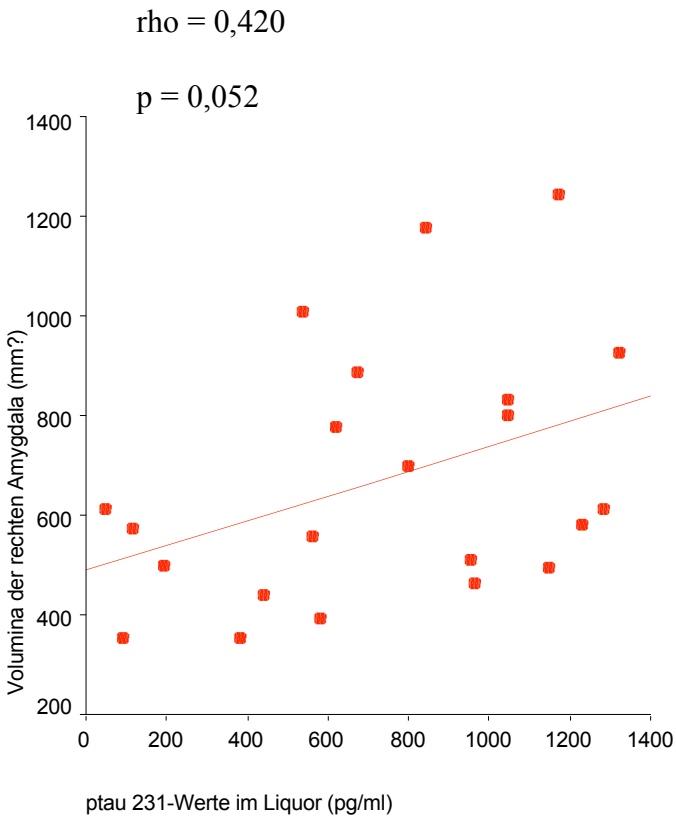


Abbildung 12: Ausgangsvolumina der rechten Amygdala und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten



3.5 Zusammenhang zwischen Liquorwerten und Rate der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala

Erhöhte p-Tau_{231} –Werte korrelierten signifikant mit einer größeren Rate der Atrophie des linken und rechten Hippocampus, sowie der linken Amygdala (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation zwischen erhöhten p-Tau_{231}-Werten und der Rate der Atrophie

Region	p-Tau_{231}	
	beta	**p**
Linker Hippocampus	-0,36	< 0,001
Rechter Hippocampus	-0,31	< 0,02
Linke Amygdala	-0,45	< 0,02

Erhöhte t-Tau-Werte korrelierten signifikant mit einer größeren Rate der Atrophie der linken Amygdala, sonst aber bei keiner anderen der untersuchten Regionen (s. Tabelle 9; s. Abbildungen 13-20).

Tabelle 9: Korrelation zwischen erhöhten t-Tau-Werten und der Rate der Atrophie

Region	t-Tau	
	beta	**p**
Linke Amygdala	-0,55	< 0,01

Abbildung 13: Atrophieraten des linken Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

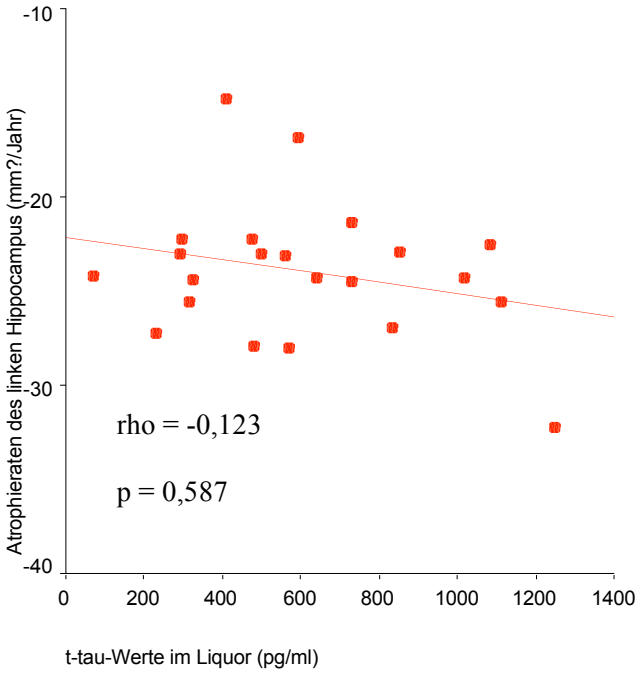


Abbildung 14: Atrophieraten des linken Hippocampus und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

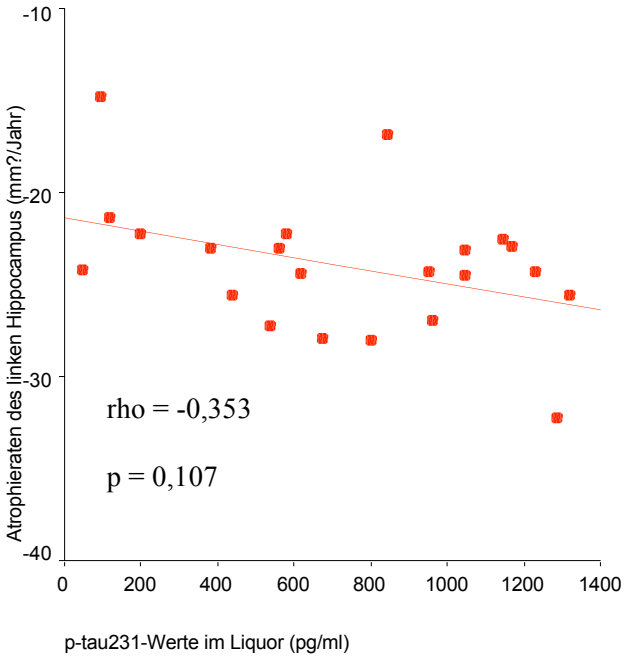


Abbildung 15: Atrophieraten des rechten Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

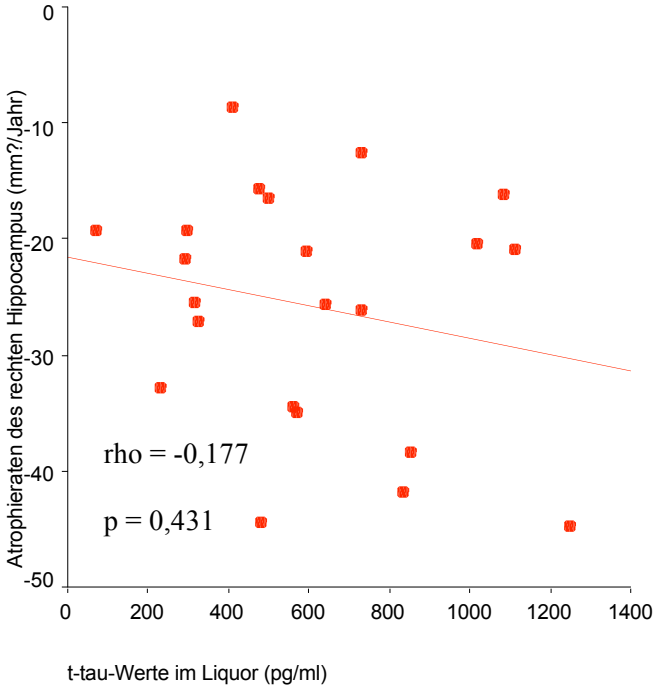


Abbildung 16: Atrophieraten des rechten Hippocampus und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

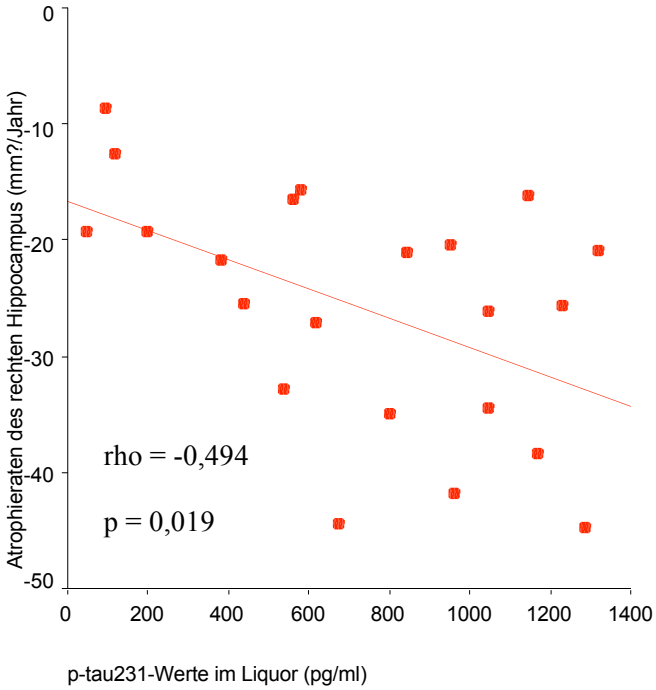


Abbildung 17: Atrophieraten der linken Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

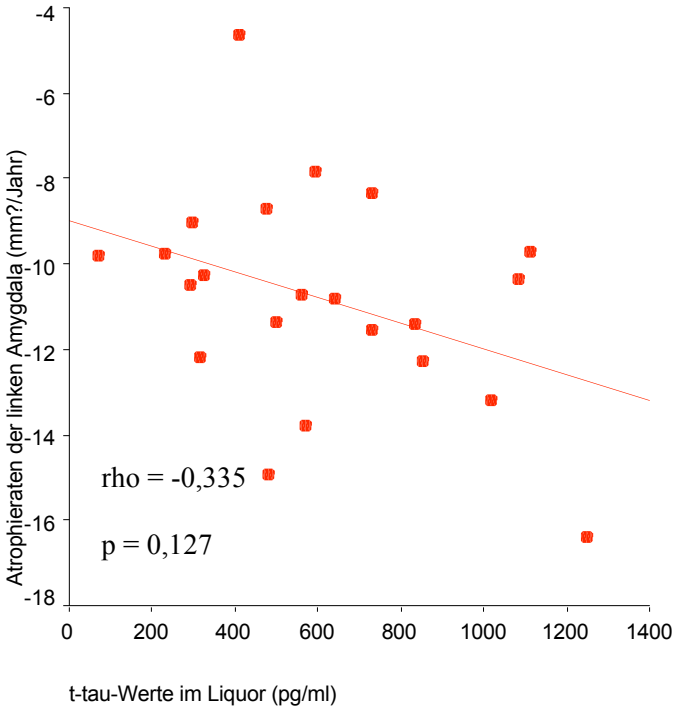


Abbildung 18: Atrophieraten der linken Amygdala und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten

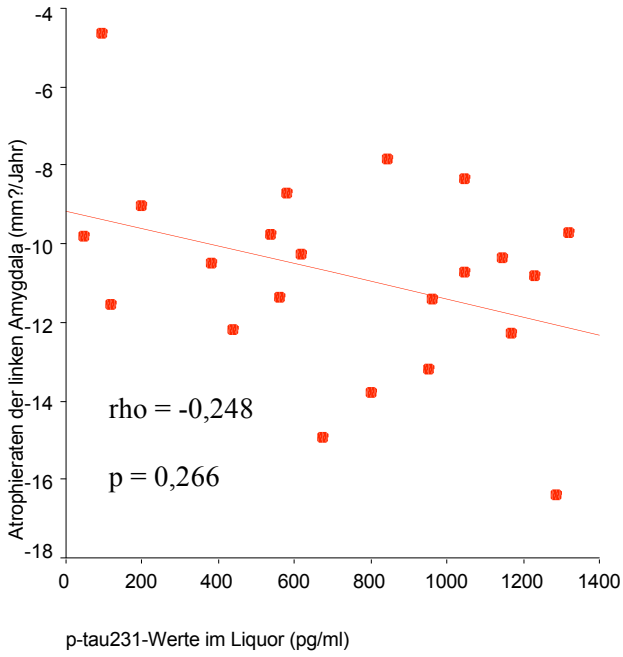


Abbildung 19: Atrophieraten der rechten Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

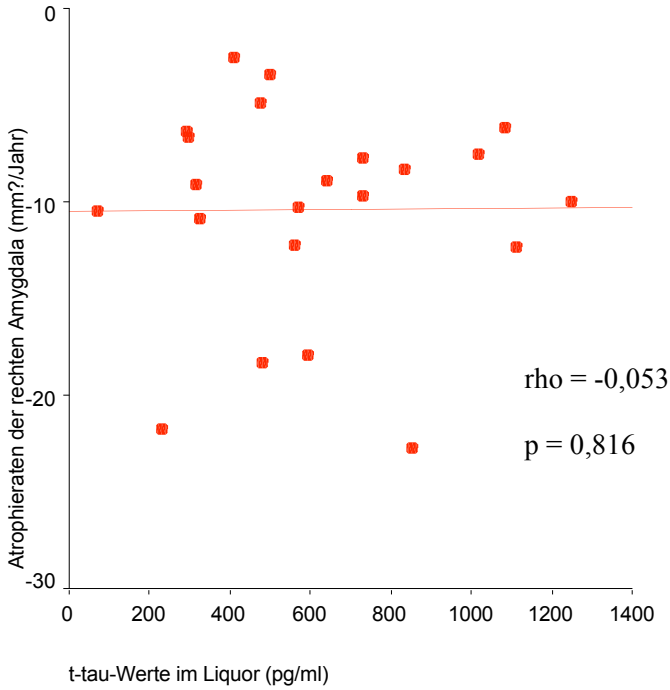
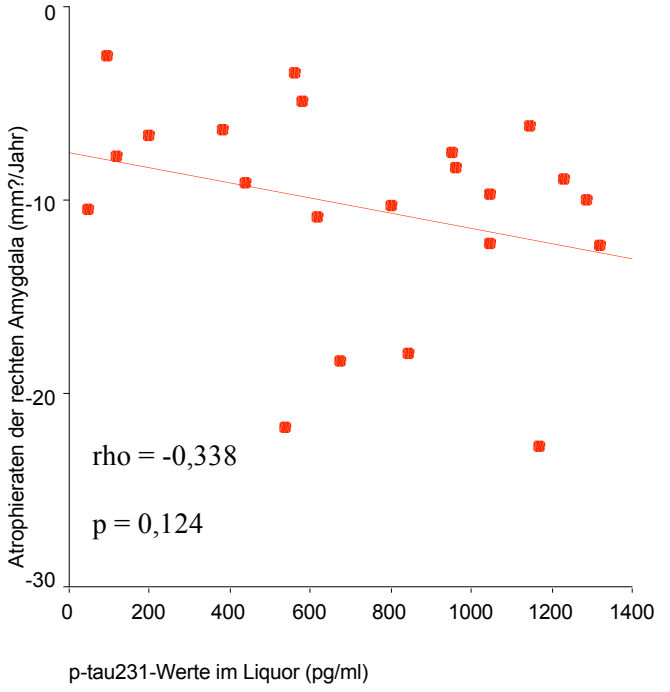


Abbildung 20: Atrophieraten der rechten Amygdala und p-Tau$_{231}$-Werte bei AD-Patienten



3.6 MMSE-Werte bei AD-Patienten und Kontrollpersonen

Bei den AD-Patienten lag die durchschnittliche Abnahme des MMSE-Punktwertes bei –1,32 Punkten pro Jahr (SD 1,05). Ein größerer Abfall des MMSE-Punktwertes korrelierte signifikant mit einer größeren Atrophie der linken Amygdala (Spearman´s rho = 0,517; p = 0,014), des linken Hippocampus (Spearman´s rho = 0,47; p = 0,027) und des rechten Hippocampus (Spearman´s rho 0,497; p = 0,018). Die Tau-Proteinwerte hatten keinen Effekt auf die Ausgangs-MMSE-Werte oder auf die Abnahme der Werte bei den AD-Patienten.

3.7 Einfluss von Alter, MMSE-Wert und antidementiver Behandlung

Die Geschlechtsproportion war bei den AD-Patienten und der Kontrollgruppe ausgeglichen, beide Gruppen unterschieden sich aber in der Altersstruktur.
Weder bei den AD-Patienten noch bei den Kontrollpersonen wurden die Ausgangsvolumina durch das Alter beeinflusst. Genauso verhielt es sich bei der Rate der Atrophie bei den AD-Patienten. Es gab auch keinen Einfluss des Ausgangs-MMSE-Punktwertes auf die Ausgangsvolumina oder die Rate der Atrophie bei den AD-Patienten. Eine Behandlung (kodiert als „keine Behandlung“, „Acetylcholinesterase-Hemmer“, „andere Medikamente“) zeigte keinen Effekt auf die Abnahme der MMSE-Punktwerte oder die Atrophie bei den AD-Patienten. Auf die Ausgangswerte des t-Tau und p-Tau_{231} zeigte weder das Alter noch der MMSE-Punktwert bei den AD-Patienten einen Einfluss ($p \geq 0,3$ bei allen Vergleichen).

4. Diskussion

4.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Korrelationen zwischen den Werten der Tau-Proteine im cerebrospinalen Liquor und den Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten untersucht.
Es zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Hippocampus- und Amygdala-Volumina bei den AD-Patienten im Vergleich zu den gemessenen Volumina bei den Kontrollpersonen.
Es ergab sich außerdem, dass höhere Tau-Protein-Werte mit höheren Ausgangsvolumina einhergingen. Außerdem korrelierten erhöhte Tau-Protein-Konzentrationen mit einer größeren Rate der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten. Dies gilt insbesondere für die am Threonin 231 atypisch phosphorylierte Form des Tau-Proteins p-Tau_{231}.
Ein größerer Abfall des MMSE-Punktwertes korrelierte signifikant mit einer größeren Hippocampus-Atrophie.
Die Werte der Tau-Proteine im Liquor reflektieren das unterschiedliche Ausmaß der neuronalen Degeneration bei der AD. Die Zunahme der Tau-Protein-Konzentration im Liquor kann als Zeichen eines regionalspezifischen Neuronenverlustes im Hippocampus und der Amygdala gedeutet werden, was sich in einer höheren Rate der Atrophie dieser beiden Gehirnregionen zeigt.

4.2 Atrophie des Hippocampus

Die prozentualen Unterschiede der Volumina des Hippocampus bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen liegen bei dieser Studie im Bereich der Ergebnisse früherer Studien. Hier zeigte sich für den Hippocampus eine Volumenabnahme zwischen –28% und –32%, wohingegen andere Untersuchungen Werte von –15% und –45% fanden (51, 85, 88).
Die intra-individuellen Atrophieraten des Hippocampus von etwa 14% pro Jahr bei den AD-Patienten in dieser Studie sind an der oberen Grenze des Bereichs von – 4% bis –15%, der in früheren Studien gemessen wurde (75, 77, 85). Fox et al. berichteten über eine jährliche Atrophierate von etwa 8% bei Risikopersonen, die später eine AD entwickelten (49). Jack et al. fanden eine jährliche Atrophierate des Hippocampus von etwa 4% (75). Die Gruppe der Patienten war jedoch erheblich älter als die Probanden in dieser Studie (80,4 Jahre [± 4] im

Vergleich zu 67,2 [± 7,9]. Man weiß heute, dass neuropathologische Veränderungen mit fortschreitendem Alter in einem reduzierten Ausmaß vor sich gehen (91). Somit mag dieser Altersunterschied einige der Unterschiede bei der Progressionsrate erklären, die von Jack et al. (75) und in unserer Studie gefunden wurde. Außerdem litten die AD-Patienten in unserer Studie an milder bis mittelgradiger Demenz. Einer Studie von Scahill et al. zufolge könnte die Atrophierate in frühen Stadien höher sein als in den späten Stadien der AD (119).

Zusätzlich gibt es noch methodische Unterschiede zu früheren Studien, die zu den unterschiedlichen Atrophieraten beitragen können. Bei den Studien von Jack et al. (75) und Laakso et al. (85) wurden für die Longitudinaldaten Mess- und Analysetechniken benutzt, die ursprünglich für Querschnittsstudien entwickelt worden waren. In der vorliegenden Studie wurde versucht, die Messmethode gemäß des longitudinalen Studiendesigns zu optimieren, wobei standardisierte intraindividuelle Scans benutzt und eine Korrektur der Magnetfeldunterschiede durchgeführt wurde. Die lineare Transformation jedes einzelnen Scans auf eine gemeinsame Schablone stellte sicher, dass umfassende Unterschiede der Kopf- und Gehirngröße ausgeschlossen wurden, bevor die Volumina des Hippocampus und der Amygdala vermessen wurden. Somit sind die resultierenden regionalen Effekte spezifisch für den Hippocampus und die Amygdala. Diese Technik ist, verglichen mit Ansätzen, die sich des intrakraniellen Volumens bedienen, bestens geeignet, um interindividuelle Unterschiede der Kopfgröße und intraindividuelle Effekte der globalen Gehirnatrophie auszuschalten.

Ein weiterer gravierender Unterschied zu anderen Untersuchungsmethoden ist die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung und Segmentation der Volumina. Die gekippte und verdrehte Trennlinie zwischen dem Hippocampus und seinen Nachbarstrukturen macht die manuelle Abgrenzung extrem schwierig. Wenn man alle drei Dimensionen gleichzeitig zu Verfügung hat, kann die Segmentation in jeder Ebene mit den beiden anderen abgestimmt werden. So kann der unregelmäßig geformte Hippocampus wesentlich präziser von umgebenden Strukturen abgegrenzt werden.

4.3 Atrophie der Amygdala

Auch bei der Amygdala lagen die prozentualen Unterschiede der Volumina bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in dieser Studie im Bereich der Ergebnisse aus früheren Studien. Es fand sich hier eine Volumenabnahme zwischen von –23% bis –33%. Andere Studien berichten über eine Volumenabnahme von –21% und –44% (34, 36, 103).

Die Atrophieraten der Amygdala lagen bei den AD-Patienten bei etwa 18% pro Jahr. Bisher sind noch keine Daten über die Atrophieraten der Amygdala veröffentlicht worden. Dennoch stimmt die hohe Atrophierate der Amygdala bei den Patienten dieser Studie mit milder bis mittelgradiger AD mit einer Studie überein, die darauf schließen lässt, dass in sehr frühen Stadien der AD eine Atrophie der Amygdala der Hippocampus-Atrophie sogar vorausgeht (95).

4.4 Korrelation zwischen t-Tau- und p-Tau_{231}-Werten und neuronaler Degeneration

Die Werte der Tau-Proteine bei den AD-Patienten in dieser Studie sind mit denen aus früheren Studien vergleichbar (31, 56, 59, 132). Es gab eine signifikante Korrelation zwischen den Werten der Tau-Proteine und den Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala. Höhere Tau-Protein-Werte gingen mit größeren Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala einher. Erhöhte p-Tau_{231}-Werte korrelierten signifikant mit einer größeren Atrophierate des Hippocampus. Alle diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass erhöhte Tau-Protein-Werte für ausgedehnte neuronale Schäden stehen, die erhöhte Raten einer Hippocampus- und Amygdala-Atrophie zur Folge haben.
Die Korrelationen wurden nicht durch den Schweregrad der Erkrankung bestimmt, da sie auch signifikant blieben, nachdem für MMSE-Punktwerte kontrolliert wurde.
Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass die Tau-Protein-Werte im cerebrospinalen Liquor als indirektes Maß für den Grad der neuronalen und axonalen Degeneration bei der AD dienen können: der höchste Anstieg des t-Tau im cerebrospinalen Liquor korreliert mit der Größe des Infarkts bei Schlaganfallpatienten (18, 62), ein vorübergehender Anstieg des Tau-Proteins im cerebrospinalen Liquor wird nach einem akuten Schädelhirntrauma beobachtet (145), und das Ausmaß des Anstiegs des t-Tau im cerebrospinalen Liquor ist bei Erkrankungen mit ausgeprägterer und schnellerer neuronalen Degeneration höher. Also finden sich die höchsten Werte des Tau-Proteins im cerebrospinalen Liquor bei Patienten, die an der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung leiden (101, 102), die eine schnelle Progression der neuronalen Degeneration aufweist. Mäßig erhöhte Werte findet man bei der AD mit einer ausgedehnten neuronalen Degeneration (50, 126), wohingegen Parkinson-Patienten normale Werte zeigen (79, 125), da es sich bei dieser Erkrankung um eine umschriebene neuronale Degeneration handelt.
So könnten auch die einzelnen Tau-Protein-Werte der Patienten dieser Studie Unterschiede im Grad der neuronalen Degeneration darstellen. Die Hippocampus-Atrophie könnte für eine Verminderung der Neuronenzellzahl im Hippocampus stehen. Die Korrelation zwischen den

p-Tau_{231}-Werten und der Hippocampus-Atrophie lässt also darauf schließen, dass die p-Tau_{231}-Werte als Marker für die neuronale Degeneration gelten könnten. Die neuronale Degeneration wiederum spiegelt den Neuronenverlust und damit natürlich auch die Atrophie wider.

Es könnten aber auch Veränderungen der cerebrospinalen Liquorflußdynamik bei einer Atrophie für diese Effekte verantwortlich sein. Neuere Studien legen jedoch nahe, dass die Tau-Protein-Konzentrationen im lumbalen Liquor sogar bei sinkender cerebrospinalen Liquorflußrate konstant bleiben, obwohl man höhere Konzentrationen von cerebrospinalen Liquor-Proteinen bei einer mit Atrophie einhergehenden cerebrospinalen Liquorflußreduktion erwarten würde (109).

Für die positive Korrelation zwischen erhöhten Tau-Protein-Werten und höheren Ausgangsvolumina scheint es derzeit keine schlüssige Interpretation zu geben. Eine Erklärung mag sein, dass eine größere absolute Menge an Gehirnstrukturen, die Tau-Proteine enthalten, vorhanden ist. Eine zweite Möglichkeit stellt die Verdünnung der Tau-Proteine im cerebrospinalen Liquor dar, die durch eine Vergrößerung der Ventrikelräume bedingt sein und somit auch mit einer Gehirnatrophie im Zusammenhang stehen könnte.

Eine Studie von Süssmuth et al. (130) lässt erkennen, dass Tau-Protein-Werte im cerebrospinalen Liquor relativ unabhängig von der Integrität der Blut-Liquor-Schranke sind, was die Rolle des Tau-Proteins als einen parenchymalen Marker unterstützt. Deshalb könnten die Tau-Protein-Werte im cerebrospinalen Liquor ein globaler Marker für das Ausmaß der neuronalen Degeneration im Gehirn bei der AD sein. Das Ausmaß der neuronalen Degeneration in einer gegebenen Zeitspanne könnte dafür benutzt werden, um Vorhersagen für das Ausmaß des neuronalen Verlustes im folgenden Zeitraum zu machen. Das Ausmaß des neuronalen Verlustes bei der AD kann in vivo durch MRT-basierte Messungen der Atrophie beurteilt werden, wie es schon gezeigt wurde, dass die Hippocampus-Atrophie im MRT für 80% der Variabilität der neuronalen Zellanzahl im Hippocampus bei der AD verantwortlich ist (23). Auf dieser Basis weisen die signifikanten Korrelationen zwischen den Tau-Protein-Werten und den Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala darauf hin, dass die Tau-Protein-Werte im cerebrospinalen Liquor als Marker für das Ausmaß der neuronalen Degeneration bei der AD dienen können, das wiederum die nachfolgenden Raten des neuronalen Verlustes und der regionalen Atrophie bestimmt.

4.5 Einschränkungen

Die Interpretation der hier gewonnen Erkenntnisse ist aus mehreren Gründen limitiert. Erstens ist es bis heute nicht ganz klar, ob die gesamte Fraktion der Tau-Proteine im cerebrospinalen Liquor ein spezifischer Marker für neuronalen Schaden ist, da Tau-Proteine auch in Astrozyten und Oligodendrozyten gefunden werden können (69, 109). Da die t-Tau-Protein-Werte im cerebrospinalen Liquor zwar sensitiv, aber nicht spezifisch für neuronalen und axonalen Schaden sein mögen, kann es nicht ausgeschlossen werden, dass zusätzliche cerebrovaskulare Komorbidität und andere Faktoren subkortikaler und glialer Pathologie zu erhöhten Tau-Protein-Werten im cerebrospinalen Liquor bei der AD beitragen können. Dennoch zeigt p-Tau_{231} im cerebrospinalen Liquor eine atypische Phosphorylierung an, die für die AD charakteristisch ist. Deshalb könnte p-Tau_{231} für eine durch die AD bedingte neuronale Degeneration spezifischer sein als das t-Tau. Unser Verständnis der Freisetzung der Tau-Proteine in den cerebrospinalen Liquor ist immer noch sehr begrenzt, genauso wie wir noch wenig über die zellulären Hauptquellen des Tau-Proteins im Gehirn wissen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es keine lineare Beziehung zwischen der neuronalen Degeneration im Gehirn und den Tau-Protein-Werten im cerebrospinalen Liquor gibt. Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch in die Richtung, dass ein bestimmter Variabilitätswert der Tau-Protein-Werte bei AD-Patienten als interpersonelle Unterschiede bei der Rate der neuronalen Degeneration in einer bestimmten Zeitspanne interpretiert werden kann.

Zweitens ist die Anzahl an Probanden in dieser Studie relativ gering und erlaubt keine Vergleichsprüfung der Ergebnisse. Deshalb ist eine unabhängige Studie nötig, um diese Resultate zu bestätigen.

Drittens zeigen frühere Studien, dass die Tau-Protein-Werte für mehrere Monate nach einem akuten Schlaganfall oder Schädelhirntrauma erhöht sind (62, 145). Veränderungen der cerebrospinalen Liquor-Tau-Werte könnten daher nur in einer relativ geringen Zeitspanne aussagefähig sein bezüglich der Veränderungen im Ausmaß der neuronalen Degeneration.

Viertens deuten mehrere Hinweise darauf hin, dass die Progressionsraten der Erkrankung über den gesamten Verlauf der AD nicht linear sind. Das hat sich bei neuropsychologischen Testungen gezeigt (60, 94). Hypothetisch gesehen müsste es auch eine signifikante Korrelation zwischen den Ausgangs-Tau-Werten im cerebrospinalen Liquor und den Atrophieraten geben, wenn die Ausgangs-Tau-Werte mit dem Stadium der Erkrankung korrelierten und das Stadium der Erkrankung mit den Unterschieden in den Atrophieraten korrelierte. Aber es gibt einige Faktoren, die gegen diese Interpretation der Ergebnisse

sprechen: weder die Tau-Protein-Werte noch die Atrophieraten korrelierten mit potentiellen Markern der Erkrankung, wie die Ausgangs-MMSE-Punktwerte oder die Dauer der Erkrankung. Außerdem korrelierten die Raten des MMSE-Punktwertabfalls mit den Raten der Hippocampus-Atrophie. Der MMSE-Punktwert fällt in den Stadien milder bis mittelgradiger AD nahezu linear ab (94). Deshalb weist diese Korrelation darauf hin, dass bei der hier vorliegenden Studie in der Gruppe der Patienten mit milder bis mittelgradiger AD die Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala fast linear sind, was darauf schließen lässt, dass es keinen Effekt der Schwere der Erkrankung auf die Atrophieraten bei dieser Patientengruppe gibt.

Zusammenfassend zeigten sich Korrelationen zwischen den Ausgangswerten des t-Tau und des p-Tau_{231} mit den Atrophieraten des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten. Vereinbar mit den Ergebnissen früherer Studien fand sich eine signifikante Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei den AD-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. Die Werte des Tau-Proteins korrelierten nur mit den Atrophieraten der linken Amygdala. Die Ergebnisse sind mit der Hypothese vereinbar, dass Unterschiede bei den Tau-Protein-Werten im cerebrospinalen Liquor bei AD-Patienten das unterschiedliche Ausmaß der neuronalen Degeneration reflektieren, welches wiederum der entscheidende Faktor regionaler cerebraler Atrophie bei der AD ist. Die Daten lassen erkennen, dass p-Tau_{231} dem t-Tau bei der Vorhersage der strukturellen Progression der Erkrankung überlegen sein könnte. Wenn sich diese Erkenntnisse durch unabhängige Studien bestätigen lassen, könnte die Bestimmung des p-Tau_{231} und des Tau-Proteins im cerebrospinalen Liquor nicht nur für die Früh- und Differentialdiagnose einer AD benutzt werden. Es könnte auch dazu beitragen, unser Verständnis der Dynamik neuronaler Degeneration bei der AD zu erweitern, und um die Informationen zu vervollständigen, die durch neuropathologische Studien, sowie funktionelle und strukturelle Bildgebung hinsichtlich der Alzheimer-bedingten neuronalen Degeneration gewonnen wurden.

5. Zusammenfassung

Die AD ist eine chronisch neurodegenerative Erkrankung bei der es zu einer Atrophie des Hippocampus und der Amygdala kommt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Atrophie dieser spezifischen Regionen des Gehirns mit einer Einschränkung der Gedächtnisfunktion einhergeht. Des Weiteren finden sich bei der AD auch Veränderungen der Tau-Protein-Konzentrationen im Liquor. Da dem Tau-Protein eine stabilisierende Funktion auf die Mikrotubuli in den Zellen zukommt, steht eine erhöhte Konzentration im Liquor für einen Verlust von Neuronen. Das bei Threonin 231 atypisch phosphorylierte Tau-Protein p-Tau_{231} kann durch seine größere Spezifität als das t-Tau in der Frühdiagnostik und Differentialdiagnose der AD von Nutzen sein. In der vorliegenden Studie wurden die Konzentrationen des t-Tau und p-Tau_{231} im Liquor als indirekter Marker für das Ausmaß der Alzheimer-bedingten neuronalen Degeneration im Gehirn untersucht. Zur Quantifizierung der kognitiven Leistungsminderung der AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurde als psychometrische Testung der Mini-Mental-State-Test (MMSE) angewendet.

Es wurden zunächst die Volumina des Hippocampus und der Amygdala mit Hilfe des interaktiven Softwareprogramms DISPLAY vermessen. Diese Methode erlaubt die gleichzeitige Darstellung und Segmentation der Volumina in koronarer, sagittaler und horizontaler Ausrichtung. Somit konnte die Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei den AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bestimmt werden. Außerdem sollte eine mögliche Korrelation zwischen den Tau-Protein-Konzentrationen im Liquor und der Atrophie dieser beiden Gehirnstrukturen gezeigt werden. Schließlich wurde noch untersucht, ob der MMSE-Punktwert im Zusammenhang mit der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala steht.

Im Einzelnen fanden sich folgende Ergebnisse:

Im Vergleich der Hippocampus- und Amygdala-Volumina zwischen AD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Hippocampus- und Amygdala-Volumina bei den AD-Patienten.

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen den Tau-Protein-Konzentrationen und den Hippocampus- und Amygdala-Volumina ergab sich, dass höhere Tau-Protein-Werte mit höheren Ausgangsvolumina einhergingen. Außerdem korrelierten erhöhte Tau-Protein-Konzentrationen mit einer größeren Rate der Atrophie des Hippocampus und der Amygdala bei AD-Patienten. Dies galt insbesondere für die am Threonin 231 atypisch phosphorylierte Isoform des Tau-Proteins p-Tau_{231}.

Zudem stellte sich heraus, dass ein größerer Abfall des MMSE-Punktwertes signifikant mit einer größeren Hippocampus-Atrophie korrelierte.

Die Werte der Tau-Proteine im Liquor reflektieren das unterschiedliche Ausmaß der neuronalen Degeneration bei der AD. Die Zunahme der Tau-Protein-Konzentration im Liquor kann als Zeichen eines regionalspezifischen Neuronenverlustes im Hippocampus und der Amygdala gedeutet werden, was sich in einer höheren Rate der Atrophie dieser beiden Gehirnregionen zeigt.

Besonders die signifikante Korrelation zwischen den Werten des p-Tau_{231} und der Rate der Atrophie des Hippocampus legen nahe, dass diese besondere Isoform des Tau-Proteins als Marker für das Ausmaß des Neuronenuntergangs gesehen und zur Vorhersage der strukturellen Progression der AD benutzt werden kann, zumal diese Korrelation nicht für das t-Tau gilt. Somit könnte das p-Tau_{231} in Zukunft bei der Früh- und Differentialdiagnose der AD von großem Nutzen sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Adolphs, R., Baron-Cohen, S., Tranel, D.: Impaired Recognition of Social Emotions following Amygdala Damage. J Cogn Neurosci 14 (2002) 1264-1274.
2. Akirav, I., Richter-Levin, G.: Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. J Neurosci 22 (2002) 9912-9921.
3. Alzheimer, A.: Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. Neurol Centralbl (1906) 25: 1134.
4. Alzheimer, A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späten Alters. Zeitschrift für die gesamte Psychiatrie und Neurologie 4 (1911) 356-385.
5. Amaducci, L., Rocca, W.A., Schoenberg, B.S.: Origin of the distinction between Alzheimer´s disease and senile dementia: How history can clarify nosology. Neurology 36 (1986) 1497-1499.
6. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, forth edition (DSM-IV) (1994), APA, Washington DC.
7. Amar, K., Wilcock, G.: Vascular dementia. Br Med J 312 (1996) 227-231.
8. Andreasen, N, Minthon, L., Clarberg, A., Davidsson, P., Gottfries, J., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Winblad, B., Blennow, K.: Sensitivity, specifity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. Neurology 53 (1999a) 1488-1494.
9. Andreasen, N., Minthon, L., Vanmechelen, E. et al.: Cerebrospinal fluid tau and A-beta42 as predictors of development of Alzheimer´s disease in patients with mild cognitive impairment. Neurosci Lett 273 (1999b) 5-8.
10. Arai, H., Ishiguro, K., Ohno, H., Moriyama, M., Itho, 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 166 (2000) 201-203.
11. Arai, H., Nakagawa, T., Kosaka, Y. et al.: Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. Alzheimer´s Research 3 (1997) 211-213.
12. Arai, H., Terajima, M., Miura, M., et al.: Tau in cerebrospinal fluid: A potential diagnostic marker in Alzheimer´s disease. Ann Neurol 38 (1995) 649-652.
13. Berg, L., Morris, J.C.: Diagnosis. In: Terry, R.D., Katzman, R., Bick, K.L. (Hrsg) Alzheimer Disease. Raven Press, New York (1994) 9-25.

14. Bickel, H.: Epidemiologie der Demenzen. In: Förstl, H., Bickel, H., Kurz, A. (Hrsg) Alzheimer Demenz. Grundlagen, Klinik und Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg (1999) 9-32.
15. Bickel, H.: Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. Z Gerontol Geriatr 34 (2001) 108-115.
16. Biegon, A., Eberling, J.L., Richardson, B.C., Roos, M.S., Wong, S.T., Reed, B.R., Jagust, W.J.: Human corpus callosum in aging and Alzheimer´s disease: a magnetic resonance imaging study. Neurobiol Aging 15 (1994) 393-397.
17. Biernat, J., Gustke, N., Drewes, G., Mandelkow, E.M., Mandelkow, E.: Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. Neuron 11 (1993) 153-163.
18. Bitsch, A., Horn. C., Kemmling, Y., Seipelt, M., Hellenbrand, U., Stiefel, M., Ciesieliczyk, B., Cepek, L., Bahn, E., Ratzka, P., Prange, H., Otto, M.: Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. Eur Neurol 47 (2002) 45-51.
19. Blennow, K., Hampel, H.: CSF markers for incipient Alzheimer´s disease. The Lancet Neurology 2 (2003), 605-613.
20. Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Sprenger, C., Siegfried, J., Vanmechelen E.: Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer´s disease ? Mol Chem Neuropathol 26 (1995) 231-245.
21. Blocq, P., Marinesco, G.: Sur les lésions et la pathogénie de l´epilepsie dit essentielle. Sem Med 12 (1892) 445-446.
22. Bobinski, M., deLeon, M.J., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L.A., Rusinek, H., Wisniewski, H.M.: The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer´s disease. Neuroscience 95 (2000) 721-725.
23. Bobinski, M., Wegiel, J., Wisniewski, H.M., Tarnawski, M., Bobinski, M., Reisberg, B., DeLeon, M.J., Miller, D.C.: Neurofibrillary Pathology – Correlation With Hippocampal Formation Atrophy in Alzheimer Disease. Neurobiol of Aging 17 (1996) 909-919.
24. Bondi, M.W., Salmon, D.P., Butters, N.: Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer disease. In: Terry, R.D., Katzmann, R., Bick, K.L. (Hrsg) Alzheimer Disease. Raven Press, New York (1994) 41-63.
25. Braak, H., Braak, E.: Neuropathological staging of Alzheimer related changes. Acta Neuropathol 82 (1991) 239-259.

26. Braak, H., Braak, E.: Evolution of the neuropathology of Alzheimer´s disease. Acta Neurol Scand Suppl 165 (1996) 3-12.
27. Braak, H., Braak, E., Bohl, J.: Staging of Alzheimer-Related Cortical Destruction. Eur Neurol 33 (1993) 403-408.
28. Bracco, L., Piccini, C., Amaducci, L.: Rate of progression of mental decline in Alzheimer disease: Summary of European studies. Alzheimer Dis Assoc Disord 12 (1998) 347-355.
29. Buch, K., Riemenschneider, M., Bartenstein, P., Willoch, F., Müller, U., Schmolke, M., Nolde, T., Steinmann, C., Gulder, W.G., Kurz, A.: Tau – Protein. Ein potentieller biologischer Indikator zur Früherkennung der Alzheimer – Krankheit. Nervenarzt 69 (1998) 379-385.
30. Budinger, T.F.: Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. Ann NY Acad Sci 649 (1992) 1-18.
31. Bürger née Buch, K., Padberg, F., Nolde, T., Teipel, S.J., Stübner, S., Haslinger, A., Schwarz, M., Sunderland, T., Arai, H., Rapoport, S., Möller, H.J., 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. Neuroscience Letters 277 (1999) 21-24.
32. Bürger, K., Teipel, S.J., Zinkowski, R., Blennow, K., Arai, H., Engel, R., Hofmann-Kiefer, K., McCulloch, C., Ptok, U., Heun, R., Andreasen, N., De Bernardis, J., Kerkman, D., Moeller, H., Davies, P., Hampel, H.: CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. Neurology 59 (2002a) 627-629.
33. Bürger, K., Zinkowski, R., Teipel, S.J., Tapiola, T., Arai, H., Blennow, K., Andreasen, N., Hofmann-Kiefer, K., DeBernardis, J., Kerkman, D., McCulloch C., Kohnken, R., Padberg, F., Pirttilä, T., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I., Möller, H.J., Davies, P., Hampel, H.: Differential Diagnosis of Alzheimer Disease With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231. Arch Neurol 59 (2002b) 1267-1272.
34. Callen, D.J., Black, S.E., Gao, F., Caldwell, C.B., Szalai, J.P.: Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. Neurology 57 (2001) 1669-1674.
35. Collins D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C.: Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. J Comput Assist Tomogr 18 (1994) 192-205.

36. Cuénod, C.A., Denys, A., Michot, J.L., Jehenson, P., Forette, F., Kaplan, D., Syrota, A., Boller, F.: Amygdala Atrophy in Alzheimer´s Disease. An In Vivo Magnetic Resonance Imaging Study. Arch Neurol 50 (1993) 941-945.
37. Dartigues, J.F., Fabrigoule, C., Letenneur, L., Amieva, H., Thiessard, F., Orgogozo, J.M.: Epidemiology of memory disorders. Therapie 52 (1997) 503-506.
38. Del-D-Alonso, A., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K.: Alzheimer´s disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangels of filaments and disassembles microtubules. Nature Med 2 (1996) 783-787.
39. De Leon, M.J., de Santi, S., Zinkowski, R., Mehta, P.D., Practico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., de Bernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W., Rusinek, H.; MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. J Intern Med 256 (2004) 205-223.
40. De Leon, M.J., George, A.E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., De Santi, S., McRae, T., Ferris, S.H., Reisberg, B. Ince, C., Rusinek, H., Bobinski, M., Quinn, B., Miller, D.C., Wisniewski, H.M.: Frequency of Hippocampal Formation Atrophy in Normal Aging and Alzheimer´s Disease. Neurobiology of Aging Vol. 18 (1997) 1-11.
41. De Leon, M.J, Golomb, J., George, A.E., Convit, A., Tarshish, C.Y., McRae, T., De Santi, S., Smith, G., Ferris, S.H., Noz, M.: The radiologic prediction of Alzheimer´s disease: the atrophic hippocampal formation. Am J Neuroradiol 14 (1993) 897-906.
42. Devanand, D.P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller, J.R., Stern, Y.: Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. J Am Geriatr Soc 45 (1997) 321-328.
43. Doraiswamy, P.M., Steffens, D.C., Pitchumoni, S., Tabrizi, S.: Early recognition of Alzheimer´s disease: what is consensual? What is controversial? What is practical? J Clin Psychiatry 59 (suppl 13) (1998) 6-18).
44. Edelstein , W.A., Hutchinson, J.M.S., Johnson, G., Redpath, T.: Spin Warp NMR Imaging and Applications to Human Whole-Body Imaging. Physics in Medicine and Biology 25 (4) (1980) 751-756.
45. Ernst, R.: NMR Zeugmatography. J Magn. Reson. 18 (1975) 69-83.
46. Ewers, M., Buerger, K., Teipel, S.J., Scheltens, P., Schröder, J., Zinkowski, R.P., Bouwman, F.H., Schönknecht, P., Schoonenboom N.S., Andreasen, N., Wallin, A., DeBernardis, J.F., Kerkman, D.J., Heindl, B., Blennow, K., Hampel, H.: Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. Neurology Dec 11;69(24) (2007) 2205-12.

47. Fischer, O.: Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. Monatssch Psychiat Neurol 22 (1907) 361-372.
48. Folstein M.F., Folstein S.E., McHoug P.R: Mini-Mental-State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 12 (1975) 189-198.
49. Fox, N.C., Warrington, E.K., Freeborough, P.A., Hartikainen, P., Kennedy, A.M., Stevens, J.M., Rossor, M.N.: Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer´s disease. A longitudinal MRT study. Brain 119 (1996) 2001-2007.
50. Galasko, D., Clark, C., Chang, L., Miller, B., Green, R.C., Motter, R., Seubert, P.: Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer´s disease. Neurology 48 (1997) 632-635.
51. Golebiowski, M., Barcikowska, M., Pfeffer, A.: Magnetic resonance imaging-based hippocampal volumetry in patients with dementia of the Alzheimer type. Dement Geriatr Cogn Disord 10 (1999) 284-288.
52. Graham, J.E., Rockwood, K., Beattie, B.L. et al.: Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 349 (1997) 1793-1796.
53. Häfner, H.: Epidemiology of Alzheimer´s disease. In: Maurer, K., Riederer, P., Beckmann, H. (Hrsg.) Alzheimer´s disease. Epidemiology, neuropathology, neurochemistry, and clinics. Springer, Wien New York (1990) 23-39.
54. Hamann, S., Monarch, E.S., Goldstein, F.C.: Impaired fear conditioning in Alzheimer´s disease. Neuropsychologia 40 (2002) 1187-1195.
55. Hampel, H., Bürger, K., Kohnken, R., et al.: Tracking of Alzheimer´s disease progression with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. Ann Neurol 49 (2001) 545-546.
56. Hampel, H., Bürger, Zinkowski, R., Teipel, S., Goernitz, A., Andreasen, N., Sjoegren, M., de Bernadis, J., Kerkman, D., Ishiguro, K., Ohno, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., McCulloch, C., Möller, H.J., Davies, P., Blennow, K.: Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. Arch Gen Psychiatry 61 (2004) 95-102.
57. Hampel, H., Padberg, F., Buch, K., Unger, J., Stübner, S., Möller, H.-J.: Diagnose und Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ. Dtsch med Wschr 124 (1999a) 124-129.
58. Hampel, H., Teipel, S.J., Alexander, G.E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M.B., Rapoport S.I.: Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region - and cell type-

specific neuronal degeneration in Alzheimer´s disease: a magnetic resonance imaging analysis. Arch Neurol 55 (1998) 193-198.

59. Hampel, H., Teipel, S.J., Padberg, F., Haslinger, A., Riemenschneider, M., Schwarz, M.J., Kötter, H.U., Scheloske, M., Buch, K., Stübner, S., Dukoff, R., Lasser, R., Müller, N., Sunderland, T., Rapoport, S., Möller, H.J.: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid τ protein and of the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer´s disease. Brain Research 823 (1999b) 104-112.
60. Haxby, J.V., Raffaele, K., Gillette, J., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I.: Individual Trajectories of Cognitive Decline in Patients with Dementia of the Alzheimer Type. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 14 (1992) 575-592.
61. Hayes, D.L., Holmes, D.R.J., Gray, J.E.: Effect of 1,5 tesla nuclear magnetic resonance imaging scanner on implanted permanent pacemakers. J Am Coll Cardiol 10 (1987) 782-786.
62. 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 297 (2001) 187-190.
63. Heyman, A., Wilkinson, W.E., Hurwitz, B.J., et al.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer´s disease. Neurology 46 (1996) 656-660.
64. Hinterhuber, H., Fleischhacker W. W. (Hrsg.) Lehrbuch der Psychiatrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (1997) 23-42.
65. Huff, F.J., Growdon, J.M.: Neurological abnormalities associated with severity of dementia in Alzheimer´s disease. Can J Neurol Sci 13 (1986) 403-405.
66. Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoin, A., Schoonderwaldt, H.C., Riemenschneider, M., De Deyn, P.P., Bancher, C., Cras, P., Wiltfang, J., Mehta, P.D., Iqbal, K., Pottel, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Innogenetics NV, Ghent, Belgium: Improved descrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. Neurology 52 (1999) 1555-1562.
67. Ikeda, M., Tanabe, H., Nakagawa, Y., Kazui, H., Oi, H., Yamazaki, H., Harada, K., Nishimura, T.: MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer´s disease. Neuroradiology 36 (1994) 7-10.
68. K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal: Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention Journal of Cellular and Molecular Medicine 12 (1) (2008) 38–55.

69. Irving, E.A., Bentley, D.L., Parsons, A.A.: Assessment of white matter injury following prolonged focal cerebral ischemia in the rat. Acta Neuropathol 102 (2001) 627-635.
70. Ishai, A., Haxby, JV., Ungerleider, LG.: Visual imagery of famous faces: effects of memory and attention revealed by FMRI. Neuroimage 17 (2002) 1729-1741.
71. Itho, N., Arai, H., Urakami, K., et al.: Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer´s disease. Ann Neurol 50 (2001) 150-156.
72. Jack, C.J., Petersen, R.C., O´Brian, P.C., Tangalos, E.G.: MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer´s disease. Neurol 42 (1992) 183-188.
73. Jack, Jr.,C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O´Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Kokmen, E.: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. Neurology 55 (2000) 484-489.
74. Jack, Jr., C.R., Petersen, R.C., Xu, Y., O´Brian, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Waring, S.C., Tangalos, E.G., Kokmen, E.: Prediction of AD with MRI based hippocampal volume in mild cognitive impairment. Neurol 52 (1999) 1397-1403.
75. Jack, Jr., C.R., Petersen, R.C., Xu, Y., O´Brian, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E.: Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer´s disease. Neurology 51 (1998) 993-999.
76. Jenkins, S.M., Johnson, G.V.: Microtubule/MAP-affinity regulating kinae (MARK) is activated by phenylarsine oxide in situ and phosphorylates tau within its microtubule-binding domain. J Neurochem 74 (2000) 1463-1468.
77. Jobst, K.A., Smith, A.D., Szatmari, M., Esiri, M.M., Jaskowski, A., Hindley, N., McDonald, B., Molyneux, A.J.: Rapidly progressing atrophy of medial temporal lobe in Alzheimer´s disease. Lancet 343 (1994) 829-830.
78. Jorm, A.F., Korten, A.E., Henderson, A.S.: The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand 76 (1987) 465-479.
79. Kahle, P.J., Jakowec, M., Teipel, S.J., Hampel, H., Petzinger, G.M, Di Monte, D.A., Silverberg, G.D., Möller, H.J., Yesavage, J.A., Tinklenberg, J.R., Shooter, E.M., Murphy Jr. G.M.: Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer´s disease CSF. Neurology 54 (2000) 1498-1504.
80. Kapaki, E., Kilidireas, K., Paraskevas, G.P., Michalopoulou, M., Patsouris, E.: Highly increased CSF tau protein and decreased ß-amyloid (1-42) in sporadic CJD: discrimination from Alzheimer´s disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 71 (2001) 401-403.

81. Kohnken, R., Bürger, K., Zinkowski, R., et al.: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer´s disease patients. Neurosci Lett 287 (2000) 187-190.
82. Kötter, H.U., Hampel, H.: Komorbidität dementieller Erkrankungen. Forschritte der Medizin 116 (1998) 44-46.
83. Kraepelin E (1910) Psychiatrie - ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Barth-Verlag, Leipzig
84. Kurz, A., Riemenschneider, M., Buch, K., et al.: Tau protein in cerebrospinal fluid is significantly increased at the earliest clinical stage of Alzheimer´s disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 12 (1998) 372-377.
85. Laakso, M.P., Lehtovirta, M., Partanen, K., Riekkinen Sr, P.J., Soininen, H.: Hippocampus in Alzheimer´s Disease: A 3-Year Follow-Up MRI Study. Biol Psychiatry 47 (2000) 557-561.
86. LaFerla FM, Oddo S (2005): Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction. Trends Mol Med 11:170-176.
87. Lauterbur, P.C.: Image Formation by Induced Local Interactions; Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. Nature 242 (1973) 190-191.
88. Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., Pierot, L., Martin, N., Pillon, B., Deweer, B., Dubois, B., Marsault, C.: Amygdalohippocampal MR volume measurement in the early stages of Alzheimer´s disease. AJNR Am J Neuroradiol 15 (1994) 929-937.
89. Linn, R.T., Wolf, P.A., Bachman, D.L: et al.: The „preclinical phase“ of probable Alzheimer´s disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. Arch Neurol 52 (1995) 485-490.
90. Littell, R.C., Milliken, G.A., Stroup, W.W., Wolfinger, R.D.: SAS System for Mixed Moaels. Cary, NC, USA, SAS Institute Inc., (1996).
91. Mann, D.M., Yates, P.O., Marcyniuk B.: Alzheimer´s presenile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down´s syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. Neuropathol Appl Neurobiol 10 (1984) 185-207.
92. Masters, C.L, Simms, G., Weinman, N.A., et al.: Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 82 (1985) 4245-4249.
93. McKhann, G., Drachman, G., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer´s disease: Report of the NINCDS/ADRDA workgroup under the

auspices of the Department of Health and human services task force on Alzheimer´s disease. Neurology 34 (1984) 939-944.

94. Mendiondo, M.S., Ashford, J.W., Kryscio, R.J., Schmitt, F.A.: Modelling mini mental state examination changes in Alzheimer´s disease. Stat Med 19 (2000) 1607-1616.
95. Mizuno, K., Masakazu, W., Takeda, A., Sobue, G.: Medial temporal atrophy and memory impairment in early state of Alzheimer´s disease: an MRI volumetric and memory assessment study. J Neurol Sci 173 (2000) 18-24.
96. Monsch, A.U., Foldi, N.S., Ermini-Funfschilling, D.E., Berres, M., Taylor, K.I, Seifritz, E., Stahelin, H.B., Spiegel, R.: Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. Acta Neurol Scand 92 (1995) 145-150.
97. Morris J.C., Heymann A. Mohs R.C., Hughes J.R., van Belle G., Fillenbaum G., Mellits E.D., Clark C.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer´s disease. Neurology 39 (1989) 1159-1165.
98. Morihara, T., Kudo, T., Ikura, Y., Kashiwagi, Y., Miyamae, Y., Nakamura, Y., Tanaka, T., Shinozaki, K., Nishikawa, T., Takeda, M.: Increased tau protein level in postmortem cerebrospinal fluid. Psychiatry and Clinical Neurosciences 52 (1998) 107-110.
99. Nagy, Z., Jobst, K.A., Esiri M.M., et al: Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer´s disease: clinicopathological correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. Dementia 7 (1996) 76-81.
100. Oppenheim, G.: The earliest signs of Alzheimer´s disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 7 (1994) 118-122.
101. Otto, M., Wiltfang, J., Cepek, L., Neumann, M., Mollenhauer, B., Steinacker, P., Ciesieliczyk, B., Schulz-Schaeffer, W., Kretzschmar, H.A., Poser, S.: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 58 (2002) 192-197.
102. Otto, M., Wiltfang, J., Tumani, H., Zerr, I., Lantsch, M., Kornhuber, J., Weber, T., Kretzschmar, H.A., Poser, S.: Elevated levels of Tau-protein in CSF of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurosci Lett 225 (1997) 210-212.
103. Ouchi, Y., Nobezawa, S., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Kaneko, M.: Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment. Neurology 51 (1998) 136-142.
104. Perusini, G.: Sul valore nosografico di alcuni reperti istopaologici caratteristici par la senilità . Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria et Elettroterapia 4 (1911) 145-213.

105. Petersen, R.C., Jack, Jr.,C.R., Xu, Y.C., Waring, S.C., O´Brian, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Boeve, B.F., Kokmen, E.: Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. Neurol 54 (2000) 581-587.

106. Planert, J., Modler, H., Vosshenrich, R.: Measurement of magnetism-related forces and torque moments affecting medical instruments, implants, and foreign objects during magnetic resonance imaging at all degrees of freedom. Med Phys 23 (1996) 851-856.

107. Pruessner, J.C., Baldwin, M.W., Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N.K., Lord, C., Meaney, M., Lupien, S.: Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. Neuroimage (United States) 28 (2005) 815-26.

108. Pruessner, J.C., Li, L.M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D.L., Kabani, N., Lupien, S., Evans, A.C.: Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and Three-dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. Cerebral Cortex Vol. 10, No. 4 (2000) 433-442.

109. Reiber, H.: Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta 310 (2001) 173-186.

110. Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E., Georgotas, A.: Behavioral symptoms in Alzheimer´s disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry 48 (suppl.) (1987) 9-15.

111. Reisberg, B., Ferris, S.H., Franssen, E.: An ordinal functional assessment tool for Alzheimer´s type dementia. Hosp Community Psychiatry 36 (1985) 593-595.

112. Reisberg, B., Ferris, S.H., Torossian, C., Kluger, A., Monteiro, I.: Pharmacologic treatment of Alzheimer´s disease: A methodologic critique based upon current knowledge of symptomatology and relevance for drug trials. Int Psychogeriatr 4 (suppl 1) (1992) 9-42.

113. Riemenschneider, M., Buch, K., Schmolke, M., Kurz, A., Guder, W.G.: Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer´s disease. Neurosci Lett 212 (1996) 209-211.

114. Riemenschneider, M., Wagenpfeil, S., Vanderstichele, H., et al.: Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. Mol Psychiatry 8 (2003) 343-347.

115. Ritchie, K., Kotzki, P.O., Touchon, J., Cristol, J.P.: Characteristics of Alzheimer´s disease patients with and without ApoE4 allele. Lancet 348 (1996) 960.

116. Rubin, E.H., Kinscherf, D.A.: Psychopathology of very mild dementia of the Alzheimer type. Am J Psychiatry 146 (1989) 1017-1021.

117. Sagar, H.J., Cohen, N.J., Sullivan, E.V., Corkin, S., Growdon, J.H.: Remote memory function in Alzheimer´s disease and Parkinson´s disease. Brain 111 (1988) 185-206.

118. Satzger, W., Hampel. H., Padberg, F., et al.: Zur praktischen Anwendung der CERAD-Batterie als neuropsychologisches Demenzscreening. Nervenarzt 72 (2001) 196-203.

119. Scahill, R.I., Schott, J.M., Stevens, J.M., Rossor, M.N., Fox, N.C.: Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer´s disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. Proc Natl Acad Sci USA 99 (2002) 4703-4707.

120. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H.C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E.C., Valk, J.: Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer´s disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 (1992) 967-972.

121. Scoville, W.B., Milner, B.: Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 20 (1957) 11–21.

122. Seab, J.P., Jagust, W.J., Wong, S.T., Roos, M.S., Reed, B.R., Budinger, T.F.: Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer´s disease. Magn Reson Med 8 (1988) 200-208.

123. Selkoe, D.J.: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer´s disease. Nature 399 (suppl) (1999) A23-A31.

124. Sjögren, M., Davidsson, P., Tullberg, M., et al.: Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer´s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 (2001) 624-630.

125. Sjögren, 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 107 (2000a) 563-579.

126. Sjögren, M., Rosengren, L., Minthon, L., Davidsson, P., Blennow, K., Wallin, A.: Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. Neurology 54 (2000b) 1960-1964.

127. Small, G.W., Rabbins, P.V., Barry, P.P., et al.: Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer´s Association, and the American Geriatric Society. JAMA 278 (1997) 1363-1371.

128. Statistisches Bundesamt (1994) Statistisches Jahrbuch 1994 für die BRD. Kohlhammer, Stuttgart Mainz.

129. 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 46 (1999) 750-755.

130. Süssmuth, S.D., Reiber, H., Tumani, H.: Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. Neurosci Lett 300 (2001) 95-98.

131. Talairach, J., Tournoux, P.: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain; 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme 1988.

132. Tapiola, T., Overmyer, M., Lehtovirta, M., Helisalmi, S., Ramberg, J., Alafuzoff, I., Riekkinen Sr, P., Soininen, H.: The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer´s disease. Alzheimer´s Research 4 (1998) 45-48.

133. Tato, R.E., Frank, A., Hernanz, A.: Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59 (1995) 280-283.

134. Tomlinson B, Blessed G, Roth M (1970) Observations on brains of demented old people. J Neurol Sci 11: 205-242

135. Trepel, M.: Großhirn (Telencephalon). In: Trepel, M. (Hrsg.) Neuroanatomie Struktur und Funktion. Urban & Fischer, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm (1999) 181-235.

136. Trojanowski JQ, Shin RW, Schmidt ML, Lee VM (1995) Relationship between plaques, tangles, and dystrophic processes in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 16: 335-340.

137. Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Davidsson, P., et al.: CSF-phospho-tau as a promising marker for discriminating Alzheimer disease from Lewy Body dementia. Neurosci Lett 285 (2000) 49-52.

138. Vincent, I., Zheng, J.H., Dickson, D.W., Kress, Y., Davies, P.: Mitotic phosphoepitopes precede paired helical filaments in Alzheimer´s disease. Neurobiol Aging 19 (1998) 287-296.

139. Wahlund, L.O., Andersson-Lundman, G., Basun, H., Almvist, O., Bjorksten, K.S., Saaf, J., Wetterberg, L.: Cognitive functions and brain structures: a quantitative study of CSF volumes on Alzheimer patients and healthy controls. Magn Reson Imaging 11 (1993) 169-174.

140. Weingarten, M.D., Lockwood, A.H., Hwo, S.Y., Kirschner, M.W.: a protein factor essential for microtubule assembly. Proc. Natl. Acad. Sci USA 72 (1975) 1858-1862.

141. Welch, H.G., Walsh, J.S., Larson, E.B.: The cost of institutional care in Alzheimer´s disease: nursing home and hospital use in prospective cohort. J Am Ger Soc 40 (1992) 221-224.

142. Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., Heyman, A.: Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer´s disease using CERAD neuropsychological measures. Arch Neurol 48 (1991) 278-281.

143. World Health Organisation: Tenth Revision of the international Classification of Diseases, Chapter V (F) Mental and Behavioural Disorders (1993).

144. Wragg, R., Jest, D.V.: Overview of depression and psychosis in Alzheimer´s disease. Am J Psychiatry 146 (1989) 577-587.

145. Zemlan, F.P., Rosenberg, W.S., Luebbe, P.A., Campell, T.A., Dean, G.E., Weiner, N.E., Cohen, J.A., Rudick, R.A., Woo, D.: Quantification of Axonal Damage in Traumatic Brain Injury: Affinity Purification and Characterization of Cerebrospinal Fluid Tau Proteins. J Neurochem 72 (1999) 741-750.

146. Zilles, K., Rehkämper, G.: Limbisches System In: Zilles, K., Rehkämper, G. (Hrsg) Funktionelle Neuroanatomie. Springer Berlin Heidelberg New York 3. Auflage (1998) 302-309.

7. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Probanden
Tabelle 2: Untersuchungssystematik
Tabelle 3: Inter- und intrapersonelle Intraclass-Korrelationskoeffizienten
Tabelle 4: Hippocampus - und Amygdala - Volumina
Tabelle 5: t-Tau und p-Tau_{231}-Werte
Tabelle 6: Ausprägung der Hippocampus- und Amygdala-Atrophie bei AD-Patienten
Tabelle 7: Effekte der Tau-Proteine auf die Ausgangsvolumina des Hippocampus und der Amygdala
Tabelle 8: Korrelation zwischen erhöhten p-Tau_{231}-Werten und der Rate der Atrophie
Tabelle 9: Korrelation zwischen erhöhten t-Tau-Werten und der Rate der Atrophie

8. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Lage des Hippocampus (aus: Prometheus, Kopf und Neuroanatomie. Der Hippocampus. Grafiker: Markus Voll. Stuttgart: Thieme; 2006)
Abbildung 2: Mikroskopischer Frontalschnitt durch den Hippocampus mit der charakteristischen Struktur des Ammonshorns (Cornu ammonis) (aus: Trepel, M.: Archikortex, Hippocampus und Gedächtnissystem. In: Trepel, M. (Hrsg.) Neuroanatomie Struktur und Funktion. Urban & Fischer, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm (1999) Abb. 9.16, p. 199)
Abbildung 3: Lage der Amygdala (aus: Sobotta, J.: Abb. 536 In: Putz, R., Pabst, R. (Hsrg.) Sobotta /Atlas der Anatomie des Menschen. Band 1 Kopf, Hals, obere Extremität. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore (1993) 20. Auflage, p 308)
Abbildung 4: Prinzip des ELISA-Tests (nach: Bürger, K.: Liquoruntersuchungen zur Früh- und Differentialdiagnose der Alzheimer-Krankheit – Untersuchungen von Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau Protein sowie Amyloidβ1-42 Peptid als Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München 2005, p. 54, Abb. 13)
Abbildung 5: Ausgangsvolumina des linken Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten

Abbildung 6: Ausgangsvolumina des linken Hippocampus und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 7: Ausgangsvolumina des rechten Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 8: Ausgangsvolumina des rechten Hippocampus und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 9: Ausgangsvolumina der linken Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 10: Ausgangsvolumina der linken Amygdala und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 11: Ausgangsvolumina der rechten Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 12: Ausgangsvolumina der rechten Amygdala und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 13: Atrophieraten des linken Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 14: Atrophieraten des linken Hippocampus und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 15: Atrophieraten des rechten Hippocampus und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 16: Atrophieraten des rechten Hippocampus und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 17: Atrophieraten der linken Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 18: Atrophieraten der linken Amygdala und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 19: Atrophieraten der rechten Amygdala und t-Tau-Werte bei AD-Patienten
Abbildung 20: Atrophieraten der rechten Amygdala und p-Tau_{231}-Werte bei AD-Patienten

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU in der Forschungsgruppe Dementielle Erkrankungen und Bildgebende Verfahren angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Harald Hampel danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Katharina Bürger und Herrn Prof. Dr. Stefan Teipel für ihre engagierte und hervorragende Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. Prüssner und seinen Kollegen danke ich für die methodische Unterstützung meiner Arbeit.

Den Kollegen der Abteilung für Radiologie der Medizinischen Klinik-Innenstadt danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich allen Mitarbeitern der Station D2 der Psychiatrischen Klinik der Universität München für Rat und Unterstützung.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Mergner
Vornamen:	Romea Esther
Geburtsdatum:	17.08.1978
Geburtsort:	München
Familienstand:	ledig
Eltern:	Ruth Mergner, Hausfrau Dipl.-Kfm. Jochen Mergner Wirtschaftsprüfer, Steuerberater, Rechtsbeistand

Schulbildung:

1984 – 1988	Grundschule Miesbach
1988 – 1997	Staatliches Gymnasium Miesbach

Studium:

1997 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1999 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München (Klinikum rechts der Isar)
November 2003	3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit:

02/2004-06/2005	Ärztin im Praktikum sowie Assistenzärztin an der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker, München
07/2005-12/2006	Assistenzärztin in den Kliniken Harthausen, Bad Aibling
01/2007-12/2008	Assistenzärztin in der Privatklinik Josephinum, München (Orthopädie)
01/2009-06/2009	Assistenzärztin IsarKliniken, München
seit 07/2009	Oberärztin in der Privatklinik Josephinum, München (Orthopädie)

Publikation: Chorea Huntington mit später Manifestation als Differenzialdiagnose der Alzheimer-Krankheit (Nervenarzt 2002 (73) pp 870-873)

München, den 09.10.2009