

Aus der Klinik für Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Veränderungen der Immunzellzusammensetzung
im Liquor cerebrospinalis bei Demenzen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jessica Hoffmann

aus

Frankfurt (Oder)

Magdeburg 2021

Bibliografische Beschreibung

Hoffmann, Jessica:

Veränderungen der Immunzellzusammensetzung im Liquor cerebrospinalis bei Demenzen
Magdeburg 2021 - 87 Bl., 23 Abb., 3 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat:

Demenzen gelten vorwiegend als Erkrankung der älteren Menschen. Bei einer progredient alternden Bevölkerung wird in den nächsten Jahren auch eine Zunahme der Demenzen vorhergesagt. Bisherige Therapien brachten keine Heilung, sodass neue Forschungsfelder gesucht werden. Die Ursachen für kognitive Einschränkungen sind divers. In jüngster Zeit ist zunehmend die Neuroinflammation in den Fokus gerückt und könnte Therapieoptionen bei dementen Personen offenhalten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Liquor cerebrospinalis von insgesamt 190 Probanden (mit Alzheimer-Demenz, MCI, Vaskulärer Demenz, Frontotemporaler Demenz, Lewy-Körper-Demenz sowie Kontrollgruppe) auf Immunzellen untersucht. Dabei wurden bei Dementen im Vergleich zur nicht-dementen Kontrollgruppe signifikante Unterschiede im angeborenen und erworbenen Immunsystem detektiert, die Ansatz für weitere Untersuchungen sein könnten.

Schlüsselwörter:

Demenz, Alzheimer-Demenz, Vaskuläre Demenz, Frontotemporale Demenz, Lewy-Körper-Demenz, Mild Cognitive Impairment, Liquor cerebrospinalis, Blut-Liquor-Schranke, Immunologie, Monozyten, Mikroglia, NK-Zellen, NKT-Zellen, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten

Inhalt

1 Einführung.....	8
1.1 Demenzen	8
1.1.1 Alzheimer-Demenz.....	9
1.1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)	12
1.1.3 Vaskuläre Demenz	13
1.1.4 Lewy-Körper assoziierte Demenz.....	14
1.1.5 Frontotemporale Demenz.....	17
1.1.6 Ausblick Demenzen.....	18
1.2 Das Immunsystem	19
1.2.1 Angeborenes Immunsystem	19
1.2.2 Erworbenes Immunsystem	21
1.2.2.1 T-Lymphozyten.....	21
1.2.2.2 B-Lymphozyten.....	25
1.2.3 Zusammenfassung Immunsystem.....	26
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Patienten und Probanden	27
2.2 Materialien	28
2.3 Methoden.....	31
2.3.1 Liquorpunktion	31
2.3.2 Färbeprotokoll	31
2.3.3 Durchflusszytometrie	33
3 Ergebnisse	36
3.1 Panel 1	37
3.1.1 Monozyten	37
3.1.2 T-Lymphozyten.....	39
3.1.3 NK und NKT-Zellen	41
3.1.4 B-Lymphozyten	43
3.2 Panel 2	43
3.2.1 CD4 positive Zellen.....	43
3.2.2 CD8 positive Zellen	48

4 Diskussion.....	53
4.1 Blut-/Liquor-Schranke	53
4.2 Monozyten	54
4.3 NK- und NKT-Zellen.....	55
4.4 B-Zellen	57
4.5 T-Zellen	58
4.6 Ausblick	61
4.7 Limitierungen der Studie	64
5 Zusammenfassung	65
6 Literaturverzeichnis	66
7 Danksagung	79
8 Liste der Veröffentlichungen, Vorträge und Co-Autorenschaften	80
9 Ehrenerklärung.....	81
10 Darstellung des Bildungsweges.....	82
11 Anlagen	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismen bei Lewy-Körper-Demenz schematisch dargestellt	16
Abbildung 2: T-Zellen und ihre Eigenschaften	24
Abbildung 3: Darstellung und Gating Panel 1 nach Durchflusszytometrie.....	34
Abbildung 4: Darstellung und Zellidentifizierung Panel 2 nach Durchflusszytometrie.....	35
Abbildung 5: Häufigkeit der Monozyten im Liquor bei Dementen und in der Kontrollgruppe .	38
Abbildung 6: HLA-DR Nachweis bei Monozyten im Liquor.....	38
Abbildung 7: Nachweis von CD3/CD14 positiven Zellen im Liquor	39
Abbildung 8: Anteil der CD3+ T-Zellen unter den Lymphozyten im Liquor	40
Abbildung 9: CD3 positive T-Lymphozyten mit HLA-DR	40
Abbildung 10: CD3 positive T-Lymphozyten mit CD69 als Aktivierungsmarker.....	41
Abbildung 11: Häufigkeitsanteil der natürlichen Killerzellen	42
Abbildung 12: Häufigkeitsanteil der natürlichen Killer-T-Zellen	42
Abbildung 13: Anteil der B-Zellen unter den Lymphozyten	43
Abbildung 14: Anteil CD4 positiver T-Zellen und davon Gedächtniszellen	44
Abbildung 15: Anteil naiver Zellen mit CCR7-Rezeptor unter den CD4+ T-Lymphozyten	45
Abbildung 16: Anteil der zentralen Gedächtniszellen unter den CD4+ T-Lymphozyten.....	46
Abbildung 17: Anteil der Effektorgedächtniszellen unter den CD4+ T-Lymphozyten.....	47
Abbildung 18: Anteil der Effektorzellen unter den CD4+ T-Lymphozyten.....	48
Abbildung 19: Anteil aktivierter CD8 positiver T-Lymphozyten.....	49
Abbildung 20: Anteil naiver T-Zellen mit CCR7-Rezeptor bei den CD8+ T-Lymphozyten	49
Abbildung 21: Anteil zentraler Gedächtniszellen unter den CD8+ T-Lymphozyten.....	50
Abbildung 22: Anteil der Effektorgedächtniszellen unter den CD8+ T-Lymphozyten.....	51
Abbildung 23: Anteil der Effektorzellen unter den CD8+ T-Lymphozyten.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begleitsymptome der Alzheimer-Demenz	12
Tabelle 2: Probandenzahl und Geschlecht der Studienteilnehmer.....	28
Tabelle 3: Korrelationsanalyse: Alter, Mini-Mental-Status, Albuminquotient, Amyloid -Ratio, phosphoryliertes Tau und Gesamttau der Probanden	37

Abkürzungsverzeichnis

3R Tau	3-Repeat-Tau
4R Tau	4-Repeat-Tau
AD	Alzheimer-Demenz
APC	Antigen presenting cell, Antigen präsentierende Zelle
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATP	Adenosintriphosphat
B-Lymphozyt, B-Zelle	Bone-marrow-derived-Lymphozyt
CCR7	C-C Chemokin Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CRP	C-reaktives Protein
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting
FSC	Forward Scatter
FTD	Frontotemporale Demenz
GTP	Guanosintriphosphat
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen . antigen D related
htau	Tau gesamt
ICD	International Statistical Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LBD, LKD	Lewy Body Dementia, Lewy-Körper-Demenz
MCI	Mild Cognitive Impairment
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure

NK	Natürliche Killerzelle
NKT	Natürliche Killer-T-Zelle
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ns	nicht signifikant
ptau	Phospho-Tau
REM	Rapid Eye Movement
ROS	Reactive Oxygen Species
RPM	Rounds per minute
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SSC	Side Scatter
Std.	Standard
TDP-43	Transactive response DNA binding protein 43kDa
Th-Zelle	Thymus-derived-Helfer-Zelle
T-Lymphozyt, T-Zelle	Thymus-derived-Lymphozyt
Treg	T-Regulator-Zelle
VD	Vaskuläre Demenz
VEGF	Vascular Growth Factor
VLA-4	Very late Antigen-4

1. Einführung

1.1 Demenzen

Unter Demenzen werden neurodegenerative Erkrankungen unterschiedlicher Ursache zusammengefasst, die durch einen Verlust der kognitiven Kapazität charakterisiert sind und somit zur Beeinträchtigung im Leben des Betroffenen führen. Auch durch metabolische Erkrankungen können Demenzen oder demenzielle Syndrome verursacht werden. Im Gegensatz zur primären Form können die sekundären Formen (z.B. durch Substanzmissbrauch) meist gut therapiert werden.

Bei der primären Demenz handelt es sich um eine chronisch progredient verlaufende Krankheit, insbesondere der älteren Bevölkerung. Eine kollaborative Studie des portugiesischen Psychiaters Antonio Lobo unter Einbeziehung von mehr als 2300 Fällen in Europa offenbarte eine zunehmende Prävalenz mit dem fortschreitenden Lebensalter, wobei Frauen ab 75 Jahren häufiger als Männer betroffen waren [76].

Zur Diagnosestellung sollten sowohl die Eigenanamnese, als auch eine Fremdanamnese herangezogen werden, da sich die Patienten oftmals einer Erkrankung nicht bewusst sind, beziehungsweise diese leugnen. Zusätzlich empfehlen sich eine umfangreiche internistische Untersuchung zum Ausschluss einer sekundären Form sowie psychopathologische und neuropsychologische Tests. Zu den typischen Symptomen gehören ein Gedächtnis- und Konzentrationsverlust, Stimmungsschwankungen oder Verwirrtheit, wobei je nach Subtyp und betroffenem Hirnareal die Ausprägungen variieren. Gemäß internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) müssen die Symptome seit mindestens sechs Monaten bestehen [121]. Vorausgesetzt wird dabei, dass sekundäre, durch andere Ursachen hervorgerufene Demenzformen (zum Beispiel Alkohol-/Substanzmissbrauch, Infektionserkrankungen) ausgeschlossen werden.

Ein Ansatzpunkt zur Krankheitsbewältigung stellt zunächst die Identifizierung von möglichen Risikofaktoren dar. Als soziodemografische Faktoren müssen das zunehmende Lebensalter, als auch das Geschlecht aufgezählt werden. Mit der Rotterdam-Studie unter Einbeziehung von etwa 8000 älteren Menschen konnte aufgezeigt werden, dass Frauen im Vergleich zum männlichen Geschlecht aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung ein größeres Risiko haben, an einer Demenz zu erkranken [100]. Die Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Bellou und seinen Kollegen zeigte ferner einen Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und sozialen Kontakten. Dabei scheinen sich sowohl regelmäßige körperliche Ertüchtigung, als auch rege geistige Aktivität und Bildung protektiv auszuwirken. Gleichzeitig weisen die Autoren auf eine Risikozunahme durch Depressionen hin [13].

Ein weiterer Risikofaktor ist der Tabakkonsum. Regelmäßiges Rauchen erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, sondern vor allem an einer Alzheimer-Demenz zu leiden [101]. Kardiovaskuläre Faktoren wie Hypertonus und Diabetes mellitus scheinen ebenso die Erkrankungswahrscheinlichkeit insbesondere einer Alzheimer-Demenz zu erhöhen [10]. Dabei muss hervorgehoben werden, dass metabolische Erkrankungen (Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus) gerade im mittleren Lebensalter Auswirkungen auf das erhöhte Risiko einer Demenz im höheren Alter haben [157]. Zudem hat sich die Hyperhomocysteinämie, Ausdruck eines gestörten Vitaminhaushalts, als Risikofaktor ausmachen lassen [136]. Somit kann zusammengefasst werden, dass eine gesunde Lebensweise mit einer ausgewogenen Ernährung protektiv wirkt.

Welche Pathomechanismen den einzelnen Demenzformen zugrunde liegen und inwieweit sich Symptome sowie Therapieoptionen daraus ergeben, soll nachfolgend erläutert werden.

1.1.1 Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Krankheit stellt nicht nur die bekannteste, sondern zugleich auch häufigste Demenzform dar. Der Krankheitsverlauf ist bei jedem Patienten individuell, allerdings stets progredient. Erstmals wurde diese Demenzform von Alois Alzheimer beschrieben. Dieser untersuchte 1906 postmortal das Gehirn einer unter Gedächtnisstörungen leidenden Frau. Dabei fiel ihm eine Kortexatrophie mit erweiterten Sulci auf [133].

Pathologie

Eine Ursache in der Krankheitsentstehung ist die Ablagerung von Amyloidplaques. Die Amyloidhypothese gilt mittlerweile als weltweit anerkannt. Demnach besteht ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Entstehung und Beseitigung von Amyloid 1-42 [49]. Das Amyloid-Precursor-Protein (APP) ist als transmembranes Glykoprotein definiert, das durch -, - und -Sekretasen gespalten wird. Dabei entstehen einerseits zum größten Teil das Amyloid 1-40 Peptid und andererseits das Amyloid 1-42 Peptid sowie weitere Spaltprodukte mit weniger als 40 Aminosäuren. Ein Ungleichgewicht in der Sekretasenaktivität zugunsten der - und -Sekretase führt nun zur Anhäufung von Amyloid. [28] Gleichermaßen kann ein gestörter Abtransport, wie er bei der sporadischen Alzheimer-Demenz beschrieben wird, die Ablagerung begünstigen [84]. Sowohl Amyloid 1-40, als auch 1-42 sind neurotoxisch, wobei insbesondere das längere Peptid zu einer Oligomer- und Aggregatbildung neigt [123]. Folglich kommt es zur extrazellulären Amyloid-Plaques-Ansammlung. Von der Amyloidmenge können keine Rückschlüsse auf die Krankheitsprogredienz gezogen werden, da ein Maximum der Ablagerungen bereits im

frühen klinischen Stadium erreicht werden kann [57]. Große Bedeutung hat der Nachweis von reduziertem Amyloid 1-42 im Liquor cerebrospinalis, da auf diese Art bei gleichzeitig erhöhtem Tau eine Alzheimer-Diagnose gestellt werden kann [145]. Um bei individuellen Erniedrigungen des Amyloids 1-42 nicht fälschlicherweise auf Morbus Alzheimer zu schließen, empfiehlt sich die Amyloid -Ratio, da so der Anteil von 1-42 zu 1-40 ins Verhältnis gebracht wird [35].

Verbunden mit der Amyloidablagerung und den toxischen Oligomeren werden vermutlich weitere pathologische Prozesse induziert. Zum einen wird eine Beeinflussung zwischen dem Acetylcholinrezeptor und nachgeschalteten GTP-bindenden Proteinen diskutiert [146]. Eine experimentelle Arbeit mit Untersuchung von primären Rattenseptumzellkulturen konnte einen cholinergen Neuronenverlust nachweisen [164]. Auch auf das glutamaterge Transmittersystem wirken sich die Amyloidablagerungen aus. Der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor ist für die synaptische Plastizität und das Gedächtnis von großer Wichtigkeit. Interagieren nun Amyloidoligomere mit dem NMDA-Rezeptor, so kann eine Dysfunktion verursacht werden. Amyloid kann die NMDA-Aktivität verstärken, wie in einer experimentellen Arbeit mittels vermehrtem Calciumeinstrom bewiesen wurde [150]. Andererseits kann durch eine NMDA-Aktivierung über eine Hemmung der -Sekretase die Amyloid -Produktion gesteigert werden [70].

Ferner wird durch Amyloidablagerungen eine Hyperphosphorylierung von Tau induziert, wie bei Rattenzellkulturen gezeigt wurde [164]. Tau ist ein axonales Protein, welches das Axonskelett stabilisiert. Kommt es nun zur Hyperphosphorylierung, so ist die Stabilität gestört und die neuronale Degeneration mit Tau-Freisetzung setzt ein. Braak und Kollegen beschrieben 1991 in ihrer Übersichtsarbeit das Fortschreiten der intraneuronalen Neurofibrillenbündel, welche hauptsächlich aus hyperphosphoryliertem Tau bestehen. Den Untersuchungen nach breiten sich diese vom transentorhinalen Kortex bis zum Isokortex aus [15]. Erhöhte Tau-Werte im Liquor cerebrospinalis dienen heute ebenfalls der Diagnosesicherung [145]. Hierbei konnte eine Korrelation zwischen erhöhtem phosphorylierten Tau im Liquor cerebrospinalis und der Anzahl der Neurofibrillenbündel im Neokortex aufgedeckt werden [20].

Weitere Untersuchungen haben Auswirkungen der Amyloidoligomere und der Tau-Anhäufung auf die Mitochondrienfunktion ergeben. Mitochondrien gelten als die Kraftwerke der Zelle und sind für eine ausreichende Energieversorgung unverzichtbar. Das Tau-Protein scheint indes eine Dysregulation von Komplex I und Amyloid von Komplex IV der Atmungskette hervorrufen zu können, wie in Experimenten mit transgenen Mäusen gezeigt wurde [31] [51]. Es resultiert nicht nur eine gestörte Energiegewinnung, sondern auch oxidativer Stress durch die Freisetzung von Radikalen. Dadurch werden wiederum Enzyme

der Glykolyse und ATP-Synthese geschädigt [23]. Nicht nur die durch Radikale verursachte Schädigung von Enzymen ruft einen für die Alzheimer-Demenz typischen verminderten Glucosemetabolismus hervor. Es konnte offenbart werden, dass Amyloid 1-40 und 1-42 die Bindungsaffinität von Insulin am Insulinrezeptor herabsetzen, sodass ein Zusammenhang mit der Insulinresistenz als wahrscheinlich gilt [161]. Ergänzend kann angeführt werden, dass Neurone mit langen Axonen bei einer Alzheimer-Erkrankung am meisten geschädigt sind. Dafür kann unter anderem ihr erhöhter Glucoseumsatz verantwortlich gemacht werden [93].

Eine Forschungsarbeit legte außerdem offen, dass bei Hypoperfusion des Gehirns eine erhöhte mRNA-Expression vom Amyloid-Precursor-Protein messbar ist, was einen Krankheitsprogress hervorrufen kann [134].

Schlussendlich geht die Alzheimer-Demenz mit einer Hirnatrophie einher, wobei damit komplexe chronische Entzündungsmechanismen verbunden sind, was im Rahmen dieser Arbeit thematisiert werden soll.

Symptome

Im klassischen Sinne wird mit der Alzheimer-Erkrankung ein Gedächtnisverlust in Verbindung gebracht. Allerdings gestalten sich die Symptome von einer kognitiven Beeinträchtigung bis zu Verhaltensänderungen und Depressionen wesentlich komplexer.

Insbesondere im Frühstadium kann sich die Diagnosestellung als schwierig erweisen, da mögliche Defizite geleugnet werden und eine Alzheimer-Erkrankung in der Regel schleichend progredient verläuft.

Um eine Quantifizierung und Stadieneinteilung zu ermöglichen, hat sich der Mini-Mental-Status-Test etabliert. Dieser wurde 1975 von Folstein und seinem Team entwickelt und soll innerhalb kürzester Zeit kognitive Funktionen erfassen, ohne dabei auf die Stimmung des Patienten einzugehen [40]. Maximal kann dabei eine Punktzahl von 30 erreicht werden. Der Mini-Mental-Status-Test ist aber keinesfalls als alleiniges Diagnosekriterium geeignet, da er nur kognitive Veränderungen anzeigen kann und jedes Individuum eine individuelle kognitive Reservekapazität besitzt, wie in einem Artikel im Journal der Amerikanischen Geriatriischen Gesellschaft zusammengefasst wurde [148].

Im Frühstadium sind das Gedächtnis sowie die Orientierung des Patienten nur mäßig eingeschränkt, sodass nach Instruktionen selbständige Arbeiten durchgeführt werden können. Bei Voranschreiten der Krankheit fällt im mittleren Stadium eine deutliche mnestiche Einschränkung auf. Zugleich leiden die meisten Patienten unter zeitlichen und räumlichen Orientierungsstörungen. Selbst bei der Körperhygiene und einfachen Aufgaben

des täglichen Lebens wird Hilfe notwendig. Außerdem können sich Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus zeigen, die wiederum Einfluss auf die Kognition haben [90]. Im Spätstadium verschlechtert sich die Sprache zunehmend. Anfangs kann es Patienten durch Umschreibungen noch gelingen, sich verständlich zu machen. Im weiteren Verlauf hingegen ist das Sprachverständnis gestört [7]. Es kommt zur Agnosie und viele Patienten zeigen eine Prosopagnosie [102], sodass selbst die eigene Familie nicht mehr erkannt wird.

Neben den oben ausführlich beschriebenen Störungen der Kognition, den exekutiven Fertigkeiten und der Orientierung können sich auch Verhaltensänderungen manifestieren. Eine Übersichtsarbeit unter Einbeziehung von mehr als 2300 Daten von an Alzheimer erkrankten Patienten in Europa offenbarte, dass Apathie, Angst und Depression die häufigsten neuropsychiatrischen Symptome darstellen. Dagegen sind Euphorie oder Halluzinationen seltener als Begleitsymptome anzutreffen [2].

Symptom	% der Patienten	Anzahl der Patienten
Halluzinationen	9,1	213
Depression	36,7	863
Angst	37,0	871
Euphorie	4,9	11
Apathie	55,2	1299
Reizbarkeit	32,1	756

Tabelle 1: Begleitsymptome der Alzheimer-Demenz

(Quelle: in Anlehnung an Aalten et al. [2])

In der Abbildung sind mögliche Begleitsymptome der 2354 untersuchten Alzheimer-Patienten aufgelistet. Die absoluten und prozentualen Zahlen geben einen Überblick über die Häufigkeit.

Zuletzt sollten bei den Symptomen geschlechterspezifische Unterschiede beachtet werden. Im frühen und mittleren Alzheimerstadium existieren keine signifikanten Unterschiede im Gedächtnis und Aktivitätsprofil zwischen Männern und Frauen. Allerdings scheinen Frauen im mittleren Stadium anfälliger für die Entwicklung einer Depression zu sein [69]. Männliche Demente offenbaren dagegen öfter Unruhe und aggressives Verhalten [65].

1.1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)

In neueren Forschungsarbeiten wird neben der Demenz auch das Mild Cognitive Impairment genannt. Dabei zeigt der Betroffene weder eine normale Kognition, noch kann er als dement bezeichnet werden, wobei der Patient hinsichtlich seiner Alltagsaktivitäten so gut wie gar nicht beeinträchtigt ist. [160]

Im Rahmen einer Publikation der „Alzheimer’s Association“ wird MCI als Vorstufe der Alzheimer-Demenz behandelt. Gleichzeitig wird aber darauf hingewiesen, dass die Ursachen vielfältig sein können und ein MCI auch in andere Demenzen übergehen kann. [1]

Im zwei-Jahres-Progress demonstrierte sich bei 14% der Patienten mit MCI im Verlauf eine Reversion mit normaler Kognition, 51% wiesen keine Änderung ihrer verminderten Kognition auf und 35% entwickelten eine Demenz [104]. Vorteile scheinen bei einem jüngeren Patientenalter zu bestehen, denn eine Longitudinalstudie mit 473 Personen über 55 Jahre legte offen, dass nach Auftreten eines Mild Cognitive Impairments die Reversionswahrscheinlichkeit bei Jüngeren im Vergleich zu Älteren höher ist [44]. Neben den kognitiven Einschränkungen ist die Ausbildung neuropsychiatrischer Symptome typisch. Am häufigsten werden Dysphorie, Apathie, Gereiztheit und Angst beobachtet [56]. Ferner konnte eine Studie von Palmer und Kollegen den Zusammenhang von neuropsychiatrischen Symptomen und der Progression von MCI demonstrieren. Patienten mit MCI und Apathie entwickelten im Verlauf vermehrt eine Alzheimer-Demenz, während Patienten mit MCI und Depression kein erhöhtes Alzheimerisiko hatten [103].

Der Therapieansatz bei MCI sollte in erster Linie Grunderkrankungen und Risikofaktoren behandeln. Dazu gehören neben einer Blutdruckeinstellung auch eine ausgewogene Ernährung und geistige Forderung. Auch wenn viele Patienten mit MCI-Progression eine Alzheimer-Demenz entwickeln, dürfen andere Demenzformen nicht außer Acht gelassen werden und sollen nachfolgend erläutert werden.

1.1.3 Vaskuläre Demenz

Als Vaskuläre Demenz wird eine kognitive Beeinträchtigung bezeichnet, welche durch eine vaskuläre Erkrankung verursacht wird. Die Prävalenz ist dabei altersabhängig und Männer sind häufiger als Frauen betroffen, wie Leys und seine Kollegen nach ihrer Recherche feststellten [71].

Pathologie

Vaskuläre Demenz wird auf zwei Hauptursachen zurückgeführt. Einerseits wird angenommen, dass sie sich direkt nach einem Schlaganfall manifestiert. Andererseits können Gefäßerkrankungen schleichend zu einem Absterben von Hirngewebe führen.

Venkat und Kollegen diskutierten in ihrer Übersichtsarbeit mögliche Tiermodelle zur Krankheitsentstehung. Am wichtigsten für die Klinik wird die Multiinfarkt- und Thrombembolietheorie eingestuft. Bekannt ist diese auch als „Small Vessel Disease“, da es in multiplen kleinen Gefäßen zur Thrombembolie, beispielsweise durch Cholesterinkristalle,

kommt und die Hirnperfusion lokal eingeschränkt wird. Ferner wird der Gefäßverschluss herausgestellt, wobei es in einem oder mehreren großen Gefäßen, wie zum Beispiel der Arteria carotis communis, zur Stenose kommt. In beiden Modellen wird durch Minderperfusion eine Hirnläsion verursacht, die im weiteren Verlauf zu inflammatorischen Prozessen führt. Sowohl Mikroglia-, als auch Makrophagenaktivierung werden ausgelöst. Zudem werden durch die Hypoxie die Mitochondrienfunktion gestört und oxidativer Stress induziert. [152]

Als allgemeine Risikofaktoren sind unter anderem Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hyperlipidämie zu nennen [118]. Dies wird bestätigt, wenn man sich vergegenwärtigt, dass alle Faktoren die Plaquebildung im arteriellen Gefäß begünstigen und sklerotische Veränderungen hervorrufen können. Frauen mit Diabetes mellitus Typ II haben zudem eine 19% höhere Wahrscheinlichkeit an einer Vaskulären Demenz zu erkranken als Männer [26]. Ebenso gelten stattgehabte Infarkte und kardiale Erkrankungen als Risikofaktoren [118]. Schließlich ist bei einem bereits vorgeschädigten Gefäßsystem die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall mit Hirnschädigung höher. Jüngst konnte offengelegt werden, dass Vitamin D-Mangel und Hyperhomocysteinämie ebenfalls negativen Einfluss auf das vaskuläre System nehmen und dementsprechend als Risikofaktoren zu deklarieren sind [92].

Symptome

Je nachdem, welches Hirnareal betroffen ist, variieren die Symptome. Konzentrationsstörungen, als auch Verständnis- und kognitive Störungen, ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz, können bei der Vaskulären Demenz prominent sein. Eine Untersuchung von 170 Patienten drei bis sechs Monate nach einem Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke machte bei der Vaskulären Demenz in allen kognitiven Bereichen Defizite deutlich [122].

Nicht zu vernachlässigen sind die neuropsychiatrischen Symptome, welche sich manifestieren können. Eine chinesische Studie zeigte, dass vor allen Dingen Angst und Apathie signifikant bei Patienten mit schwerer Vaskulärer Demenz auftreten [61].

1.1.4 Lewy-Körper assoziierte Demenz

Der deutsche Arzt Friedrich Heinrich Lewy beschrieb im Jahr 1912 erstmals die *„Paralysis agitans“*. Bei dieser Erkrankung sind die, nach ihm benannten, kortikalen Einschlusskörper charakteristisch. Erst später konnte die Verbindung zu einer demenziellen Erkrankung hergestellt werden. [54]

Pathologie

Lewy-Körperchen lassen sich vom Hirnstamm bis in den Kortex nachweisen. Im Unterschied zur Parkinsonerkrankung weisen die kortikalen Körperchen bei der Lewy-Körper-Demenz selten ein sogenanntes Halo auf und zeigen keine filamentäre Struktur [94]. Die intrazellulären Körperchen enthalten neben Proteinablagerungen und Ubiquitin vor allen Dingen α -Synuklein [138]. Das α -Synuklein stellt ein präsynaptisches Protein dar, welches vermutlich bei der synaptischen Vesikelfreisetzung hilft und somit ein wichtiger Bestandteil der Signaltransduktion ist, wie Vekrellis et al. in ihrer Übersichtsarbeit zusammenfassten. Kommt es nun zu Fehlfaltungen, so können die Zwischenprodukte einerseits toxisch wirken, andererseits werden diese in neuronalen Fortsätzen und Perikarya abgelagert. Vekrellis und Kollegen erörterten außerdem, dass durch α -Synuklein indirekte Nervenschädigungen ausgelöst werden können. Beispielsweise wird die Calciumhomöostase gestört, sodass eine intraneuronale Calcium-Akkumulation resultiert. [151] Im in vivo und in vitro Experiment konnte gezeigt werden, dass Calcium die Synukleinakkumulation unterstützt [96]. Ferner konnten Wechselwirkungen vom präsynaptischen Protein und der Mitochondrienfunktion nachgewiesen werden. Einerseits bindet α -Synuklein an die Mitochondrien und kann unter experimentellen Bedingungen in hoher Konzentration zur Zerstörung und Fragmentierung führen, was die neuronale Degeneration bedingt [27]. Andererseits wird der Komplex I der Atmungskette gestört, wie in einer Studie gezeigt wurde [74]. In der Folge können Sauerstoffradikale (ROS) entstehen, die wiederum neuronalen Schaden anrichten. Insbesondere das dopaminerge System ist dabei betroffen, wobei zudem der Einfluss durch die α -Synuklein katalysierte Bildung von Wasserstoffperoxid diskutiert wird [162].

In der nachfolgenden Abbildung sind die Pathomechanismen zusammenfassend schematisch dargestellt.

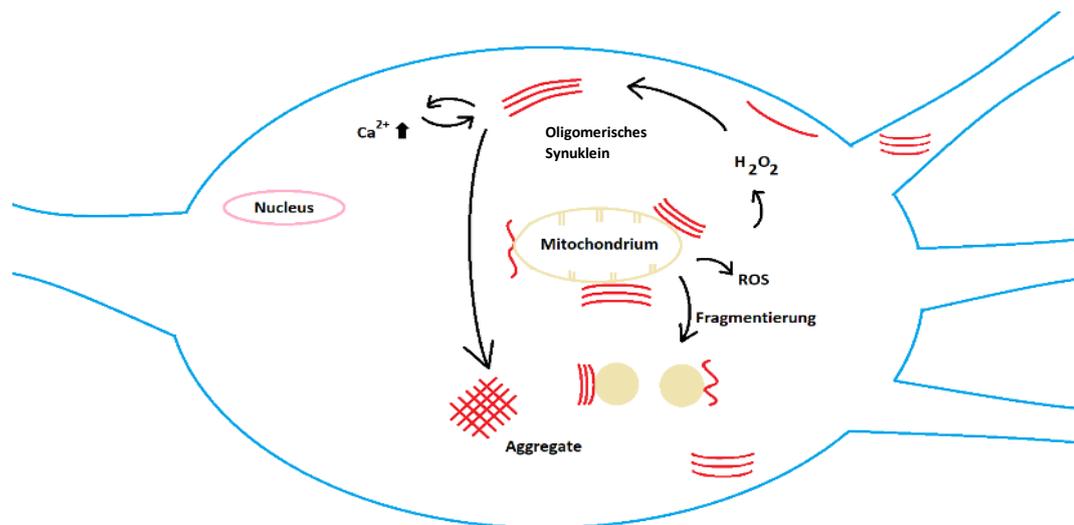


Abbildung 1: Pathomechanismen bei Lewy-Körper-Demenz schematisch dargestellt

Quelle: eigene Darstellung, in Anlehnung an Nakamura [95]

Bei einer Lewy-Körper-Demenz werden in Neuronen durch Ablagerung der Synukleinaggregate umfassende Prozesse ausgelöst, die zur Mitochondrienfragmentierung und weiteren Aggregatablagerung führen können.

Durch Neurodegeneration und Lewy-Körper-Aggregation können wiederum chronische, inflammatorische Prozesse ausgelöst werden. Dabei kann aktivierte Mikroglia über Interleukin-1 die Expression von α -Synuklein fördern, wie in einem Rattenexperiment von Griffin und Kollegen gezeigt wurde [47]. Als Folge manifestiert sich wiederum eine vermehrte intrazelluläre Ablagerung.

Im Rahmen von Autopsien konnte aufgedeckt werden, dass die Lewy-Körperchen-Dichte, im Gegensatz zur Amyloidkonzentration bei der Alzheimer-Erkrankung, auf den Schweregrad der klinischen Symptome schließen lässt [50].

Hinsichtlich möglicher Mischformen haben neuropathologische Untersuchungen post mortem gezeigt, dass Amyloid α -Ablagerungen zu einer vermehrten Anhäufung der α -Synukleinaggregate führen [110].

Symptome

Zu den Kernsymptomen werden *fluctuation*, *visual hallucinations* und *parkinsonism* also Aufmerksamkeitsfluktuationen, visuelle Halluzinationen und Parkinsonsymptome gezählt. Hinzutreten können beispielsweise Änderungen des REM-Schlafes. [85]

Eine Studie, bei der Betreuende zur Symptomprävalenz befragt wurden, brachte zum Vorschein, dass 57 Prozent der Patienten mit Lewy-Körper-Demenz durch Gedächtnisverschlechterungen auffielen. Visuelle Halluzinationen manifestierten sich bei 44 Prozent der Lewy-Körper-Demenz-Patienten und somit scheint dies das entscheidende Kriterium zur Abgrenzung der Alzheimer-Demenz zu sein, da nur drei Prozent der an Alzheimer-Erkrankten Halluzinationen hatten. [9]

1.1.5 Frontotemporale Demenz

Unter den frontotemporalen lobären Degenerationen wird eine sehr heterogene Gruppe verstanden. In diesem Kapitel soll das Augenmerk auf die Frontotemporale Demenz gelegt werden. Erstmals wurde diese vom tschechischen Neurologen Pick entdeckt und wird heute als Pick-Krankheit [63], eine Unterform der Frontotemporalen Demenz, bezeichnet.

Pathologie

Die neuropathologischen Grundlagen der Erkrankung sind sehr vielfältig. In jedem Fall handelt es sich aber um eine neurodegenerative Erkrankung. Bei den meisten Formen werden Einschlüsse von Tau oder dem Protein TDP-43 in Neuronen sichtbar [79]. Beim Tau müssen die charakteristischen, von der Repeatlänge abhängigen, Isoformen 4R Tau und 3R Tau unterschieden werden. Je nach Isoform können die Symptome der Patienten variieren. Beispielsweise hat eine Studie offengelegt, dass 4R Tau eher mit einer Verhaltensunteraktivität verbunden ist [55].

Tau-negative Frontotemporale Demenzen weisen oft eine Mutation im Progranulin auf. In einem Rattenexperiment wurde gezeigt, dass Progranulin eine Wanderung von Mikrogliazellen, den Makrophagen im Gehirn, sowie die Sekretion von Zyto- und Chemokinen fördern kann. Dabei wurde nachgewiesen, dass Progranulin nicht die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen fördert, sondern anscheinend eher neuroprotektiv wirkt. [108]

Aufgrund der Vielfältigkeit der frontotemporalen lobären Degenerationen kann keine einheitliche pathologische Ursache ausgemacht werden. Ebenso unterschiedlich sind die Symptomatiken.

Symptome

Im Jahr 1998 veröffentlichten Neary et al. nach umfassender Literaturrecherche Kernsymptome der verhaltensgeprägten Form der Frontotemporalen Demenz. Dazu gehören

neben einer Änderung des persönlichen und sozialen Verhaltens (zum Beispiel antisoziales Verhalten, schwindende Manieren, Änderung des Sexualtriebes) auch ein Verlust der Einsicht sowie ein emotionales Abstumpfen mit fehlender Em- und Sympathie. Dazu können weitere Symptome wie stereotypes, wiederholendes Verhalten und Sprechen, krankhaftes Essverhalten oder beispielsweise mangelnde Hygiene kommen. [97]

Eine weitere Subform stellt die progressive Aphasie dar. Diese kann sich mit Findungsstörungen auf semantischer und grammatikalischer Ebene äußern, sodass der Erkrankte einzelne Worte nicht mehr versteht und zuordnen kann [87].

Zugleich werden Fälle beschrieben, bei denen sich vorrangig motorische Einschränkungen manifestieren. Beispielsweise zählt hierzu das kortikobasale Syndrom mit entsprechender Degeneration, sodass Patienten Bewegungen nicht kontrollieren können. Dies kann sich zum Beispiel als Starrheit, Zittern oder Muskelzucken zeigen [25]. Eine Frontotemporale Demenz kann zudem mit einer Motoneuronenerkrankung vergesellschaftet sein [32] oder als supranukleäre Lähmung mit Fallneigung und Blickparesen auffallen, wie 1964 von Steele et al. erstmalig beschrieben wurde [139].

1.1.6 Ausblick Demenzen

In Anbetracht der demografischen Entwicklung mit einer stetig alternden Bevölkerung ergeben sich für die Zukunft viele Herausforderungen. Im Jahr 2018 waren 50 Millionen Menschen weltweit von einer Demenz betroffen und gemäß der aktuellen Schätzung, wird sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 152 Millionen Erkrankte mehr als verdoppeln [4].

Der Großteil der dementen Patienten wird dabei durch Familienangehörige im häuslichen Umfeld versorgt [159]. Bedenkt man nun die progrediente Morbidität mit Einschränkungen in einem selbstbestimmten und eigenständigen Leben, so wird deutlich, dass viele Demente im Verlauf auf professionelle Hilfe rund um die Uhr angewiesen sind. Im Rahmen einer Drei-Jahres-Studie mit Untersuchung von über 75-Jährigen in Stockholm konnte gezeigt werden, dass 49 Prozent der an einer Demenz Leidenden im Verlauf in einem Heim betreut werden mussten, wohingegen es bei den Nicht-Dementen nur vier Prozent waren. Somit ist die Demenz mit über 60 Prozent der Hauptgrund für eine Aufnahme ins Pflegeheim. [3]

Durch eine medikamentöse Therapie können aktuell lediglich Symptome gemindert, jedoch keine Heilung erzielt werden. Umso wichtiger erscheint es, neue Therapieansätze zu finden.

Eine klinische Studie offenbarte einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika und der Alzheimer-Erkrankung. Das relative Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, minimierte sich mit der Einnahme der

antiinflammatorischen Arzneimittel [141]. Daraus ableitend lässt sich ein Zusammenhang zwischen Entzündungsprozessen und Demenzen vermuten.

Im Rahmen dieser Arbeit soll das Hauptaugenmerk auf inflammatorische Prozesse bei verschiedenen Demenzformen gelegt und gezeigt werden, inwieweit diese für eine mögliche frühzeitige Diagnostik und Therapie eine Rolle spielen können. Nachfolgend werden die Grundlagen der immunologischen Prozesse kurz erläutert.

1.2 Das Immunsystem

Um den Körper vor Krankheitserregern zu schützen, verfügt der menschliche Organismus über ein sehr komplexes Abwehrsystem. Dabei richtet sich die Reaktion nicht nur gegen körperfremde Substanzen und Mikroorganismen, sondern auch pathologische autologe Zellen.

Prinzipiell können das angeborene und erworbene Immunsystem unterschieden werden und sollen nachfolgend kurz erläutert werden.

1.2.1 Angeborenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem soll eine schnelle Immunantwort sicherstellen, um potentiell pathogenes Material möglichst zeitnah zu eliminieren.

Zellulär

Zu den zellulären Bestandteilen des angeborenen Immunsystems gehören Granulozyten, Monozyten und natürliche Killerzellen.

Die Granulozyten lassen sich in drei Subtypen unterteilen: neutrophil, eosinophil und basophil. Zahlenmäßig stellen die neutrophilen Granulozyten die größte Gruppe dar und sind für den ersten Antigenkontakt verantwortlich. Über Zytokine werden die zirkulierenden Zellen angezogen und bewegen sich zum Ort der Infektion, wo pathogene Mikroorganismen phagozytiert und proinflammatorische Faktoren sowie Zytokine ausgeschüttet werden [119]. Basophile wurden in Forschungsarbeiten als sogenannte antigenpräsentierende Zellen deklariert [80] und Eosinophile vor allem mit parasitären Infektionen in Verbindung gebracht [120].

Für die Phagozytose sind neben Neutrophilen auch die Monozyten wichtig, welche ebenso zum Ort der Infektion wandern können, um dort pathogenes Material aufzunehmen und Zytokine freizusetzen. Neben dem Knochenmark sind viele Monozyten in der Milz zu finden,

bevor sie als im Blut zirkulierende Zellen freigesetzt werden und zum Infektionsort migrieren [143].

Am Beispiel einer Infektion mit hitzegetöteten Listerien wurde bewiesen, dass innerhalb von wenigen Minuten nach Phagozytose die bakteriellen Antigene durch sogenannte Histokompatibilitätsmoleküle MHC-Klasse-II präsentiert werden [48]. Der MHC-Klasse-II-Komplex setzt sich aus den Humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) DP, DQ und DR zusammen, wobei insbesondere HLA-DR mit einem Immundefizit in Verbindung gebracht werden konnte [11]. Eine Untersuchung des monozytären HLA-DR bei Intensivpatienten dokumentierte, dass gerade bei septischen Patienten die HLA-DR Expression erniedrigt ist und die HLA-DR-Entwicklungstendenz Aufschlüsse über das Risiko einer Sekundärinfektion geben kann [78].

Da die Monozyten selbst nur eine begrenzte Lebensdauer haben, können sie sich zu Makrophagen weiterentwickeln und so in Gewebe einwandern. Besondere Makrophagen im Hirn stellen beispielsweise Mikroglia dar [46]. Die Aufgabe der Monozyten besteht nicht nur in der Phagozytose von pathogenen Keimen. Jüngste Forschungsergebnisse belegten auch eine Beteiligung beispielsweise bei der Alzheimer-Erkrankung. Aktivierte Mikroglia kann die Anzahl der Amyloidplaques reduzieren. Im Mausmodell ließen sich solche Effekte insbesondere im Anfangsstadium bei geringer Amyloiddichte nachweisen, wobei sich die Mikrogliaaktivität im weiteren Verlauf verringerte [129].

Monozyten können sich nicht nur zu Makrophagen, sondern auch zu dendritischen Zellen differenzieren. Dies ist aufgrund der Antigenpräsentation für das erworbene Immunsystem von Wichtigkeit [46]. Mithilfe des sCluster of Differentiation% werden die Monozyten und Subtypen einheitlich als CD 14 positive Zellen zusammengefasst [98].

Eine weitere wichtige Zellgruppe des angeborenen Immunsystems sind die natürlichen Killerzellen. Wie Robertson und Ritz in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1990 tabellarisch aufschlüsselten, sind die NK-Zellen als CD56 positive, CD3 negative Zellen definiert [117]. Sie verfügen sowohl über einen Fc-, als auch einen MHC-I - Rezeptor.

MHC-Klasse-I Moleküle werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert und dienen dazu, körpereigene und körperfremde Zellen zu unterscheiden. Verfügt das Zielobjekt nicht über ein entsprechendes MHC-I, so wird die Lyse des Antigens ausgelöst, wie Brooks et al. zusammenfassten [19]. Bereits 1981 wurde die sMissing-self%Hypothese von Klas Kärre im Rahmen seiner Promotion thematisiert [64]. Eine weitere wichtige Rolle spielen Antikörper. Der strukturelle Fc-Teil beispielsweise von Immunglobulin G kann an den entsprechenden Membranrezeptor der natürlichen Killerzelle binden und dazu beitragen, den Krankheitserreger unschädlich zu machen, wie in einem Experiment mit dem HI-Virus Typ 1

bewiesen wurde [41]. Somit interagieren nicht nur Monozyten, sondern auch natürliche Killerzellen mit dem erworbenen Immunsystem.

Humoral

Das humorale, angeborene Immunsystem ist vor allem durch das Komplementsystem von zentraler Bedeutung. Die Aktivierung erfolgt über drei Möglichkeiten, wie Sarma et al. in ihrer Übersichtsarbeit berichteten. Am Ende bildet der aktivierte Komplementfaktor C3 nach Auslösung der Kaskade den sogenannten *membrane attack complex*. Beim klassischen Weg bindet der C1-Komplex an den Fc-Teil eines IgM- oder IgG-Immunkomplexes und löst auf diese Weise die weitere Kaskade aus. Möglich ist ebenso die Bindung von Mannose bindendem Lecithin an der Oberfläche von Bakterien und anderen Krankheitserregern zur Komplementaktivierung. Alternativ können beispielsweise Lipide oder Proteine körperfremder Zellen Komplexe mit hydrolysiertem C3 bilden. Die Folge ist dann die Lyse der pathogenen Zelle. Aktiviertes C3 und C5 verstärken die Gefäßpermeabilität und wirken auf Mastzellen. [125]

Außerdem kann das Komplementsystem über das C-reaktive Protein ausgelöst werden, wie in einer experimentellen Arbeit mit Seren demonstriert wurde [62].

1.2.2 Erworbenes Immunsystem

Um eine spezifische Immunantwort auslösen zu können, müssen B- und T-Zellen involviert werden, die einen entsprechenden Antigenrezeptor besitzen. Nachfolgend sollen diese beiden Zellgruppen der Lymphozyten erläutert werden.

1.2.2.1 T-Lymphozyten

Reifung

T-Zellen besitzen einen Komplex aus T-Zell-Rezeptor und CD3. In einem 1989 veröffentlichten Mausexperiment wurde belegt, dass durch CD3-Antikörper eine Apoptose der unreifen T-Lymphozyten ausgelöst wird [137]. Daraus kann geschlossen werden, dass CD3 essenziell für die T-Lymphozyten ist und daher als Marker dient.

Bevor die T-Zellen allerdings ihre Funktion aufnehmen können, müssen sie vom Knochenmark in den Thymus gelangen und dort reifen. Neben CD3 verfügen T-Zellen über weitere Marker. Egerton und seine Kollegen zeigten bereits 1990, ebenfalls in einem

Mausexperiment, dass die Mehrheit der Thymozyten zunächst CD4 und CD8 doppelt positiv ist [38].

Nachfolgend beginnt die positive Selektion zu einer einfach positiven Zelle. Je nachdem mit welcher MHC-Klasse die T-Zelle nun im Thymus in Kontakt tritt, ändert sich ihre Funktion. MHC-I lässt CD8 positive Zellen entstehen. Eine T-Helferzelle hingegen entwickelt sich nach Kontakt mit einem MHC-II-Molekül und ist CD4 positiv. Letztendlich wird über die anschließende negative Selektion sichergestellt, dass autoreaktive Zellen vernichtet werden [82]. Die einfach positiven T-Zellen werden dann aus dem Thymus ausgeschwemmt.

Um aktivierte von naiven Zellen zu unterscheiden, kann CD69 zur Hilfe genommen werden. Dabei handelt es sich um einen Rezeptor, der unmittelbar nach einer Stimulation ausgebildet wird. Bereits unter vier Stunden nach T-Zell-Aktivierung kann CD69 nachgewiesen werden [135]. Ein späterer Aktivierungsmarker ist HLA-DR. Bei älteren Menschen wird dieser vermehrt auf den CD3 positiven Lymphozyten exprimiert [113].

Als weiterer Marker ist CD45 zu nennen. CD45 gilt als Membranglykoprotein, das in der Form RA und RO auftritt. Anhand einer Durchflusszytometrie konnten Pinto und seine Kollegen 1991 bei HIV-Patienten zeigen, dass nach in vitro Aktivierung die T-Zellen den Marker CD45RA verlieren und stattdessen CD45RO ausgebildet wird [109]. Dementsprechend kann zusammengefasst werden, dass T-Zellen ohne Antigenkontakt CD45RA positiv sind und nach Aktivierung CD45RO positiv werden.

Essenziell für eine Antigenbindung ist der T-Zell-Rezeptor, der sich aus verschiedenen Ketten zusammensetzt und durch zufällige Segmentverteilung die Diversität sicherstellt. Wie in einer Studie gezeigt werden konnte, ist durch eine Thymusinvolution die Diversität zunehmend gestört, wenngleich Ältere dennoch über einen entsprechenden Bestand diverser T-Zellen verfügen [112].

Antigenkontakt und Reaktion

Über die Blut- und Lymphbahn bewegen sich die naiven T-Zellen durch den Körper und in Milz oder Lymphknoten, wo antigenpräsentierende Zellen, wie die dendritischen Zellen und Lymphozyten das Antigen präsentieren [105]. Durch MHC-Klasse-I Molekülbindung an den T-Zell-Rezeptor von zytotoxischen Zellen wird über Perforine die Apoptose der Zelle ausgelöst [105].

Die MHC-II-Antigene werden von den T-Helferzellen, auch Effektorzellen genannt, erkannt. Je nachdem, welche Zytokine dann sekretiert werden, lassen sich Th1- und Th2-Zellen unterscheiden. Bekannt ist, dass eine Interleukin-12 (IL-12) Ausschüttung von aktivierten

APC-Zellen die Th1. Zellen entstehen lässt. Gleichzeitig konnte bei genetisch veränderten Mäusen mit IL-12-Defekt nach Kontakt mit pathogenen Erregern eine zwar verminderte, aber dennoch ausreichende Th1-Zellzahl beobachtet werden [59]. Dies ist möglich, da neben dem IL-12 auch Interferon γ , beispielsweise von NK-Zellen sekretiert, eine Th1-Zell-Antwort auslösen kann [16].

Parkin et al. fassten in ihrer Publikation den weiteren Ablauf der Immunantwort zusammen. Nach Bindung des Antigens sekretieren die Th1-Zellen selbst Interferon γ und IL-2. Über Interferon γ werden wiederum Makrophagen stimuliert und Th2-Zellen supprimiert. IL-2 gibt einen Impuls für die zytotoxischen T-Zellen. Die T-Helfer-Zelle Typ 2 ist hingegen durch die Sekretion von Interleukin-4, 5, 6 und 10 charakterisiert. Dadurch kann nicht nur die Th1-Aktivität gehemmt werden, sondern auch die Antikörperproduktion der B-Zellen unterstützt werden. [105]

Eine T-Zelle, die mit dem Antigen Kontakt hatte, kann als Gedächtniszelle längere Zeit im Körper überdauern. Saule und seine Kollegen unterteilen die Gedächtniszellpopulation in drei Subgruppen: zentrale Gedächtniszellen, Effektorgedächtniszellen und die differenzierten Zellen. Sie untersuchten in mehreren Altersgruppen, wie sich die Quantität der Zellen ändert. Im Kindesalter steigt mit zunehmender Antigenexposition die Anzahl der Gedächtniszellen an, bis im jungen Erwachsenenalter ein Plateau erreicht ist. Gleichzeitig nimmt mit dem Alter die Zahl der naiven T-Zellen stetig ab und bei über 65-Jährigen wurden sehr niedrige naive, als auch differenzierte CD8 positive Zellen gezählt. [126]

Daraus kann geschlossen werden, dass für das Immunsystem älterer Menschen neue Antigene aufgrund der geringeren naiven und zytotoxischen Zellzahl eine Herausforderung sind.

Um entsprechende Effektorgedächtniszellen und zentrale Gedächtniszellen unterscheiden zu können, eignet sich der Chemokinrezeptor Typ 7 (CCR7). Bei der experimentellen Arbeit von Bromley et al. wurde nachgewiesen, dass zwar unabhängig vom Chemokinrezeptor 7 die T-Zellen in die asthmatische Mauslunge wanderten, allerdings nur die CCR7 positiven T-Zellen die Lymphknoten erreichten, während die anderen Zellen im Gewebe akkumulierten [18]. CCR7 wird von allen naiven T-Zellen (CD45RA+) sowie den zentralen Gedächtniszellen exprimiert. Dementsprechend sind CCR7 negative CD45RO positive T-Zellen sogenannte Effektorgedächtniszellen, die nicht in Lymphknoten einwandern. CD45RO positive Zellen mit CCR7 werden hingegen als zentrale Gedächtniszellen bezeichnet [124]. In Abbildung zwei sind die Merkmale der Zellgruppen vereinfacht dargestellt.

Eine besondere Untergruppe der T-Lymphozyten sind die natürlichen Killer-T-Zellen (NKT), welche sich im Thymus entwickeln. Ihre Funktion liegt im Erkennen von Glykolipidantigenen.

Mit dem speziellen T-Zell-Rezeptor binden sie an das CD1d, wodurch die Sekretion von Zyto- und Chemokinen ausgelöst wird. [45] Der positive Effekt dieser CD3 und CD56 positiven Zellen wird seit langem diskutiert. Im Rahmen einer HIV-Studie konnte beispielsweise dargelegt werden, dass NKT-Zellen offenbar durch ihre Zytotoxizität die Progression der chronischen Infektionskrankheit verlangsamen. [60] Bekannt ist allerdings auch, dass die Zahl der NKT-Zellen mit fortschreitendem Alter abnimmt, was sich auf die Immunantwort auswirken kann. [30]

Um vor einer überschießenden Immunreaktion zu schützen, bedarf es der regulatorischen T-Zelle Treg. Diese Zellklasse ist in der Lage, über eine Interleukin-2 Hemmung die T-Zell-Aktivität zu supprimieren, wie in einem in vitro-Experiment demonstriert wurde. [147]

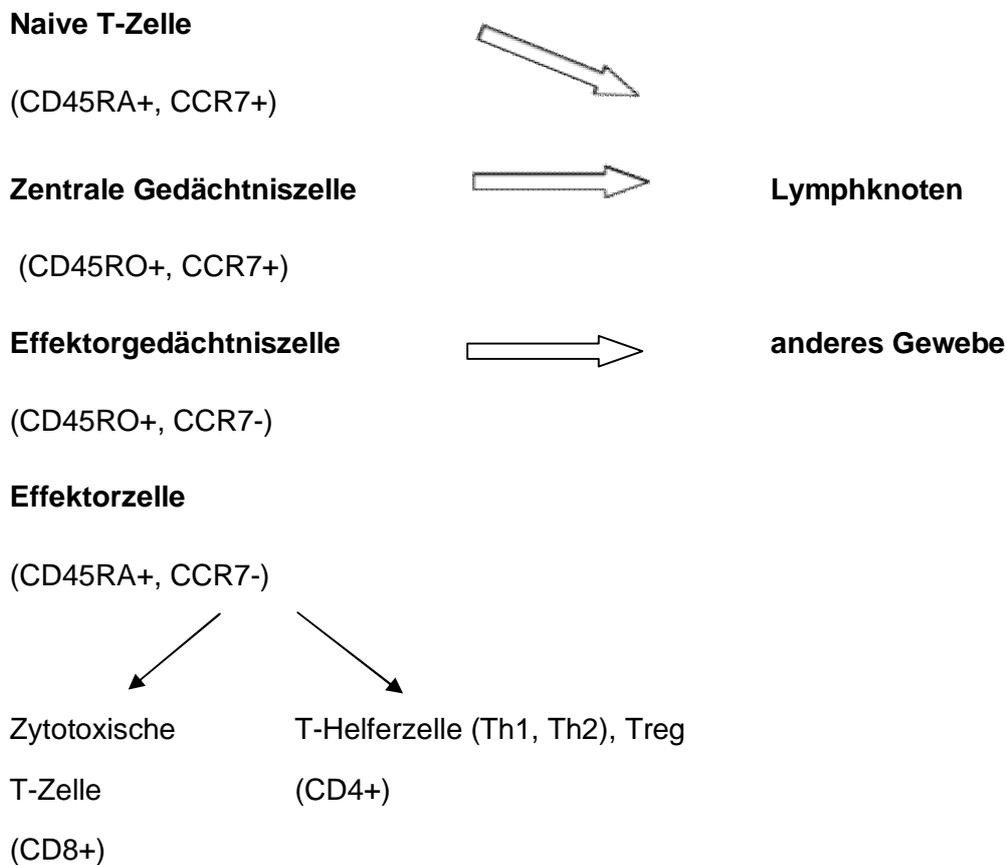


Abbildung 2: T-Zellen und ihre Eigenschaften

eigene Darstellung, in Anlehnung an Mackay et al. in Nature, 1999

In der Grafik sind die Eigenschaften der CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten vereinfacht aufgeführt. Der jeweilig ausgebildete Rezeptor befähigt die Zelle, in Lymphknoten beziehungsweise andere Gewebe (z.B. Haut) einzuwandern.

Das Immunsystem hat mit den differenzierten T-Zellen ein komplexes System zur Verfügung, um Antigene zu eliminieren und Infektionen, als auch Entzündungsreaktionen einzudämmen. Eine weitere wichtige Zellgruppe des spezifischen Immunsystems sind die B-Zellen.

1.2.2.2 B-Lymphozyten

Um alle B-Zellen zu erfassen, eignet sich der Marker CD19, ein transmembranes Glykoprotein [155]. B-Zellen produzieren antigenspezifische Antikörper. Die Vielfalt wird dabei über Rekombinationen beim B-Zell-Rezeptor gewährleistet, wie im Artikel von Schatz et al. beschrieben wurde [127]. Nach Reifung der Zellen im Knochenmark zirkulieren die naiven Zellen durch den Körper, bis sie in sekundäre lymphatische Organe gelangen. Die Forschungsarbeit von Payne und Kollegen zur chemokinabhängigen Migration konnte offenlegen, dass bei Patienten mit Antikörperdefizit die CXCR5 und CCR7 positiven B-Zellen reduziert waren [107]. Somit scheinen die Chemokine CXCR5 und CCR7 für die B-Zell-Migration und nachfolgende Aktivierung zur Antikörperproduktion wichtig zu sein.

In den lymphatischen Organen wird dann durch APC-Zellen über den B-Zell-Rezeptor das Antigen präsentiert. Das von der B-Zelle aufgenommene Antigen wird prozessiert und an der Zelloberfläche als MHC-II präsentiert, um Informationen an T-Helferzellen weiterzugeben. Über Zytokine der aktivierten T-Zelle wird dann die Proliferation und Reifung der B-Zelle ausgelöst. Schließlich verlässt die Zelle das Lymphgewebe und reift zur Antikörper produzierenden Plasmazelle heran. [105]

Die Mehrheit der B-Zellen sezerniert nach ihrer Aktivierung zunächst IgM-Antikörper. Ein sogenannter Klassenwechsel zu IgG, IgA und IgE ist allerdings durch Genrekombination möglich [66]. Philip Hodgkin und seine Kollegen gewannen bei ihren Untersuchungen die Erkenntnis, dass nicht nur Zytokine, wie IL-4 und andere Liganden einen Klassenwechsel induzieren können, sondern auch die Anzahl der Teilungszyklen entscheidend ist [53]. Insbesondere bei älteren Menschen kann die Transkription gestört und der Klassenwechsel erschwert sein [43].

Von Bedeutung für die Immunologie sind nicht nur sezernierte Antikörper, sondern auch die ins Keimzentrum der Lymphfollikel eingewanderten B. Zellen. Dort werden nach Antigenexposition durch hohe Mutationsraten, in Wechselwirkung mit T-Zellen, spezifische, hoch affine Antikörper gebildet [58]. Zellen, die dabei sinnlose Varianten exprimieren, werden apoptotisch. Das Besondere der im Keimzentrum mutierten Plasmazellen ist neben der hohen Antigenaffinität auch die jahrzehntelange Lebensdauer. Die sogenannten B-Gedächtniszellen können im Blut zirkulieren und bei einer Infektion jederzeit reaktiviert werden und proliferieren, um eine schnelle, spezifische Immunantwort zu gewährleisten, wie

Seifert et al. zusammenfassten [131]. Im Alter scheint die Keimzentrumsreaktion abzunehmen und kann ein Ansatzpunkt für Immundefizite sein, wie in einer Übersichtsarbeit dargestellt wurde [163].

Zudem wird ein Zusammenhang von B-Zellen und der Kognition nach einem Infarkt vermutet. Im Mausmodell ließen sich nämlich Wochen nach einem Schlaganfall aktivierte B-Zellen im Hirngewebe nachweisen [34].

1.2.3 Zusammenfassung Immunsystem

Abschließend muss konstatiert werden, dass für eine effektive Immunantwort das angeborene und erworbene Immunsystem von Bedeutung sind. Erst durch Verknüpfungen können effiziente Antikörper gebildet und pathogene Partikel vernichtet werden.

Das menschliche Immunsystem unterliegt einem Alterungsprozess. Bereits 1969 erläuterte Roy Walford in seinem Buch, dass Lebensalter und funktionelle Beeinträchtigungen des Immunsystems mit den altersbedingten Erkrankungen in Zusammenhang stehen [154]. Er prägte den Begriff der Immunoseneszenz (immunosenescence) wesentlich [37].

Im Alter ändert sich nicht nur die zahlenmäßige Verteilung der Immunzellen, sondern auch die Zellkompetenz. So nimmt die Relevanz des adaptiven Immunsystems ab, während der Einfluss des unspezifischen, angeborenen Systems an Bedeutung gewinnt [156].

Die Prävalenz der demenziellen Erkrankungen nimmt im Alter zu, und es muss von einer Beeinflussung des Immunsystems und sogar Wechselwirkungen ausgegangen werden.

Im Rahmen der nachfolgend geschilderten experimentellen Arbeit sollen immunologische Prozesse bei den verschiedenen Demenzformen untersucht werden, um gegebenenfalls neue Therapieoptionen und -ansätze zu entwickeln.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Die Durchführung der Studie orientierte sich an geltendem Recht, der Deklaration von Helsinki und den Grundsätzen der Ethikkommission (Ethikantrag Nummer 30/13).

Insgesamt wurden Liquorproben von 190 Probanden untersucht, darunter 72 Männer und 118 Frauen mit einem Alter von 60 bis 90 Jahren.

Die Studie wurde durch die Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Magdeburg unterstützt und alle Probanden im Rahmen der ambulanten Sprechstunde beziehungsweise eines Klinikaufenthaltes von 2013 bis 2015 akquiriert. Voraussetzung war die schriftliche und mündliche Einverständniserklärung des Patienten sowie gegebenenfalls des gesetzlichen Betreuers zur anonymisierten wissenschaftlichen Verwendung des Probematerials.

Keiner der untersuchten Patienten musste aufgrund immunologischer und infektiöser Begleiterkrankungen ausgeschlossen werden. Ferner wurden durch eine Routinelabordiagnostik des Blutes im Institut für Klinische Chemie der Universitätsklinik Magdeburg und eine ausführliche Anamnese Leiden wie Krebs-, schwere Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Substanzabusus der Studienteilnehmer ausgeschlossen. Des Weiteren nahmen Probanden mit pharmakologischer Antidementiva- und Immuntherapie (z.B. Cortison) nicht an der Studie teil.

Bei jedem Patienten wurden eine neuropsychologische Testung und Bildgebung mittels MRT sowie routinemäßige Liquoruntersuchung durchgeführt. So konnten die dementen Patienten in insgesamt fünf Subtypen eingeteilt werden. Es wurden 90 Alzheimer-Demente (Durchschnittsalter von 80,01 Jahren), 35 Vaskuläre Demenz-Patienten (Durchschnittsalter von 78,75 Jahren), 4 männliche Patienten mit Lewy-Körper-Demenz (Durchschnittsalter von 75,75 Jahren), 17 Studienteilnehmer mit Frontotemporaler Demenz (Durchschnittsalter von 74,94 Jahren), und 33 Patienten mit geringem kognitiven Defizit, dem Mild Cognitive Impairment, (Durchschnittsalter von 77,18 Jahren) untersucht.

Eine Unterscheidung zwischen Mild Cognitive Impairment und den einzelnen Alzheimerstadien gelang mittels Mini-Mental-Status-Test, bei dem eine Maximalpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden kann. Bei einer reduzierten Kognition bis zu einem Testergebnis von 25 der maximalen 30 Punkte wurden die Patienten unter Mild Cognitive Impairment geführt. Ein Testergebnis unter 25 bis 20 Punkte wurde als milde Alzheimer-Demenz klassifiziert. Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz erreichten 10 bis 19 Punkte. Schlechtere Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test wurden als fortgeschrittene Demenz deklariert. Zudem erfolgte im Verlauf eine CERAD-Testung (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease).

Die Kontrollgruppe mit insgesamt 7 Frauen und 4 Männern bei einem Durchschnittsalter von 71,18 Jahren bildeten Patienten, die zur Demenzabklärung überwiesen wurden, bei denen allerdings sowohl mittels Mini-Mental-Status-Test, als auch in der Liquordiagnostik sowie MRT-Untersuchung eine Demenz ausgeschlossen werden konnte. Die Tabelle 2 gibt eine Auflistung der geschlechterspezifischen Verteilung wieder.

	weiblich	männlich
Kontrolle, n=11	7	4
MCI, n=33	22	11
milde AD, n=38	25	13
moderate AD, n=41	21	20
schwere AD, n=11	8	3
FTD, n=17	10	7
LBD, n=4	0	4
VD, n=35	25	10

Tabelle 2: Probandenzahl und Geschlecht der Studienteilnehmer

In der Tabelle ist die Anzahl männlicher und weiblicher Probanden bei der jeweiligen Demenz- und in der Kontrollgruppe aufgeschlüsselt.

2.2 Materialien

Nachfolgend befindet sich eine detaillierte Auflistung der verwendeten Materialien.

- Materialien:

Liquornadel	Spinalnadel Quincke 20Gx178mm, Sarstedt, Nümbrecht
Liquorröhrchen	konische Zentrifugenröhrchen 15ml, Falcon, Corning Incorporated, Corning, USA
FACS-Röhrchen (5ml)	Falcon, Corning Incorporated, Corning, USA
Pipettenspitzen	Quality Pipette Tips, Eppendorf, Hamburg
Verschlussfolie	Parafilm M, Bemis Flexible Packaging, Neenah, USA
Steriles Lochtuch	Foliodrape Lochtuch, Hartmann Healthcare
Hautdesinfektionsmittel	Octenisept, Schülke, Norderstedt

- Geräte:

Pipetten (0,5-10 µl; 20-200µl; 100-1000µl)	Eppendorf, Hamburg
Pipettenhalter	Eppendorf, Hamburg
Reagenzglasalter	VWR International Reagenzglasergestell, Radnor, USA
Zentrifuge	Kleinzentrifuge EBA 200, Hettich, Tuttlingen
Durchflusszytometer	Becton Dickinson LSR Fortessa Cell Analyzer, BD Biosciences, USA
Reagenzglasschüttler	VWR International, Radnor, USA

- Antikörper:

Panel 1

Bezeichnung	Hersteller	Zellklon	Katalognummer
FITC-Mouse-Anti-Human HLA-DR	BD Pharmingen, San Jose, USA	G46-6	555811
PE Mouse-Anti-Human CD3	BD Pharmingen, San Jose, USA	UCHT1	555340
Anti-Human-CD14-APC eFluor 780	eBioscience, Frankfurt/Main	61D3	47-0149-42
Anti-Human-CD19-eFluor 450	eBioscience, Frankfurt/Main	SJ25C1	48-0198-42
Anti-Human-CD56-APC	eBioscience, Frankfurt/Main	CMSSB	17-0567-42
Anti-Human-CD69-PE-Cy7	eBioscience, Frankfurt/Main	FN5O	25-0699-42

Panel 2

Bezeichnung	Hersteller	Zellklon	Katalognummer
Anti-Human- CCR7 PE	eBioscience, Frankfurt/Main	3D12	12-1979-42
Anti-Human- CD4 eFluor 450	eBioscience, Frankfurt/Main	SK-3	48-0047-42
Anti-Human- CD8 PE-Cy7	eBioscience, Frankfurt/Main	SK-1	25-0087-42
Anti-Human- CD45 RA APC	eBioscience, Frankfurt/Main	HI-100	17-0458-42
Anti-Human- CD45 RO FITC	eBioscience, Frankfurt/Main	UCHL-1	11-0457-42

Isotypenprobe

Bezeichnung	Hersteller	Zellklon	Katalognummer
Rat IgG2a k Iso Control PE	eBioscience, Frankfurt/Main	eBR2a	12-4321-41
Rat IgG2a k Iso Control APC	eBioscience, Frankfurt/Main	eBR2a	17-4321-41
Mouse IgG1 k Iso Control APC-eFluor 780	Bioscience, Frankfurt/Main	P3.6.2.8.1	47-4714-80

- Software zur Auswertung:

FACS-Software Fortessa BD Biosciences, Mountain View, CA USA

BD FACS DIVA Software Version 6.1.3, Firmware Version 1.9 (BDLSRII); BD Bioscience, CA USA

FlowJo Software, Treestar Inc., Ashland, OR, USA

Statistik Software GraphPad Prism 8.0.2.

2.3 Methoden

2.3.1 Liquorpunktion

Vor der Punktion wurde bei jedem Patienten ein erhöhter Hirndruck durch MRT-Diagnostik ausgeschlossen und eine normwertige Blutgerinnung sichergestellt, um Komplikationen zu vermeiden.

Insgesamt wurden nach Desinfektion und steriler Lochtuchabdeckung ca. 10ml Liquor cerebro bei der Lumbalpunktion mithilfe einer Liquornadel entnommen, wovon 4ml zur Diagnostik unverzüglich in das Institut für klinische Chemie und das Liquorlabor der hiesigen Klinik ungekühlt in Liquorröhrchen gesandt wurden. Dort erfolgte die routinemäßige Untersuchung unter anderem mit Messung von Amyloid und Tau.

Mit den restlichen 6ml der Cerebrospinalflüssigkeit erfolgte bei Raumtemperatur sofort nach Entnahme im Labor der Klinik für Psychiatrie die Immunfluoreszenz-Färbung.

2.3.2 Färbeprotokoll

Der Liquor cerebrospinalis wurde langsam und ohne Bläschenbildung in insgesamt zwei Liquorröhrchen pipettiert. Anschließend erfolgte ein Abtrennen der zellulären Bestandteile von der Liquorflüssigkeit in der Zentrifuge bei 500 RPM, insgesamt vier Minuten lang.

Die Zellen am Boden des Zentrifugenröhrchens wurden zunächst belassen und der flüssige Überstand an der Oberfläche abpipettiert und verworfen.

Die zellulären Bestandteile mit dem Restliquor konnten nun vorsichtig mit der Pipette durchmischt und nach und nach in insgesamt zwei FACS-Röhrchen pipettiert werden.

In die beiden FACS-Röhrchen sind gemäß nachfolgendem Färbeprotokoll entsprechende Antikörper in spezifischer Konzentration zugegeben worden. Dabei wurde Wert darauf

gelegt, die Antikörper vor jeder Zugabe mittels Reagenzglasschüttler zu durchmischen, um eine ausgeglichene Antikörperkonzentration zu gewährleisten.

Panel 1:

FITC-Mouse-Anti-Human HLA-DR	0,8 µl
PE Mouse-Anti-Human CD3	0,8 µl
Anti-Human-CD14- APC eFluor 780	0,8 µl
Anti-Human-CD19- eFluor 450	0,8 µl
Anti-Human-CD56- APC	0,8 µl
Anti-Human-CD69- PE-Cy7	0,8 µl

Panel 2:

Anti-Human- CCR7 PE	0,8 µl
Anti-Human- CD4 eFluor 450	0,5 µl
Anti-Human- CD8 PE-Cy7	0,5 µl
Anti-Human- CD45 RA APC	0,8 µl
Anti-Human- CD45 RO FITC	0,8 µl

Nach Pipettierung der einzelnen Antikörper mit jeweils einer separaten Pipettenspitze musste der Liquor cerebrospinalis mit den zellulären Bestandteilen und Antikörpern noch einmal mittels Pipette durchmischt werden.

Nach einer Inkubationszeit von 20 Minuten im Dunkeln bei 4°C erfolgte die durchflusszytometrische Messung.

2.3.3 Durchflusszytometrie

Im Institut für Immunologie der Universitätsklinik Magdeburg wurden die durchflusszytometrischen Messungen am FACS-Gerät (Fluorescence Activated Cell Sorting) durchgeführt.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden zu Beginn die spezifischen Zytometer- und Spannungskonfigurationen vorgenommen. Als Anhalt diente eine Isotypenkontrolle, um unspezifische Bindungen darzustellen, bei der jeweils 0,5 µl der Isokontroll-Antikörper Rat IgG2a k Iso Control PE, Rat IgG2a k Iso Control APC und Mouse IgG1 k Iso Control APC-eFluor 780 hinzugegeben wurden. Zudem erfolgte eine sogenannte Minus-eins-Probe, bei der auf die Zugabe von einem Antikörper verzichtet wurde, um ein akkurates Gating vorzunehmen. Auch bei niedriger Expression können so positive von negativen Zellpopulationen unterschieden werden.

Ziel der Durchflusszytometrie ist es, die zellulären Bestandteile im Liquor cerebrospinalis genau zu erfassen. Durch die Zellen wird eine Lichtstreuung verursacht, die gemessen werden kann. Einerseits entsteht, abhängig von der Zellgröße, Streuung, die sich im ursprünglichen Lichtkanal fortsetzt und als vorwärts gestreutes Licht (Forward scatter, FSC) bezeichnet wird. Andererseits wird von den Zellen durch Granularität auch Seitenstreulicht (Sideward scatter, SSC) verursacht, das ebenfalls von Sensoren detektiert wird. Somit kann die relevante Zellpopulation abgegrenzt werden.

Am Beispiel von Panel eins soll das sogenannte Gating in Abbildung 3 erläutert werden. Die Zellpopulation kann durch entsprechende Antikörperwahl angefärbt werden. Es ergeben sich mehrere Wolken.

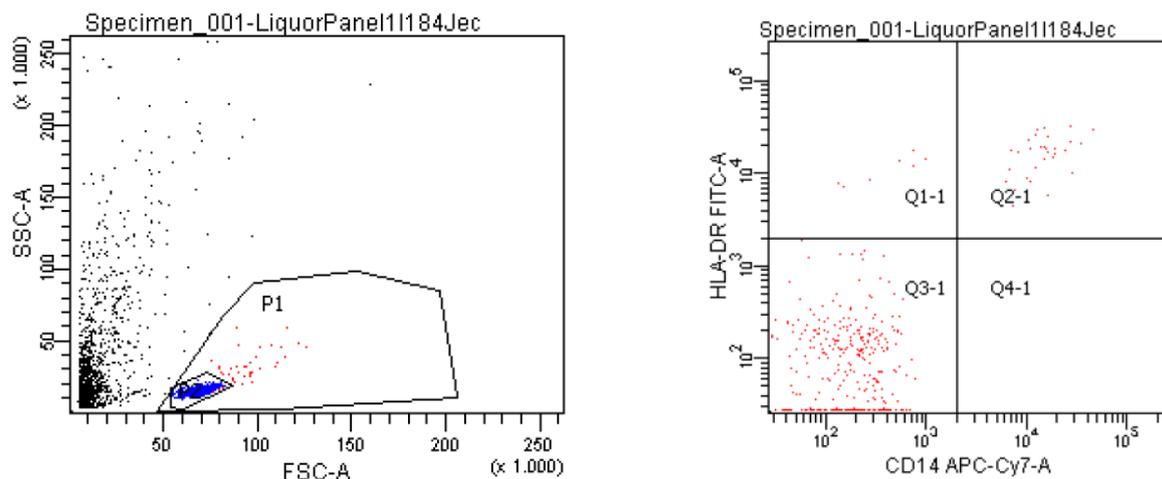


Abbildung 3: Darstellung und Gating Panel 1 nach Durchflusszytometrie

Linkes Bild: Auf der Abszisse wird mit sForward scatter%FSC die Zellgröße bestimmt und auf der Ordinate mit dem seitlich gestreuten Licht sSide scatter%SSC die Granularität der Zellen berücksichtigt. Die Gesamtheit der Leukozyten wird mittels P1 zusammengefasst. Da Lymphozyten eher klein und basophil sind, können sie von den übrigen weißen Blutkörperchen abgegrenzt werden und sind im Beispiel blau dargestellt (P2).

Rechtes Bild: Die Leukozytenpopulation kann wiederum durch entsprechende Antikörperwahl zur Markierung (im Beispiel HLA-DR und CD14) unterteilt werden. Durch das Legen der Gates entstehen die jeweiligen Zellwolken. Im linken oberen Quadranten Q1 sind beispielsweise HLA-DR positive und CD14 negative Zellen abzulesen, während im linken unteren Quadranten Q3 sowohl HLA-DR, als auch CD14 negative Zellen dargestellt werden.

Ganz ähnlich gelingt das Gating auch in Panel zwei. Hier sollen CD4 und CD8 positive Zellen differenziert und genauer betrachtet werden, wie Abbildung 4 zu entnehmen ist.

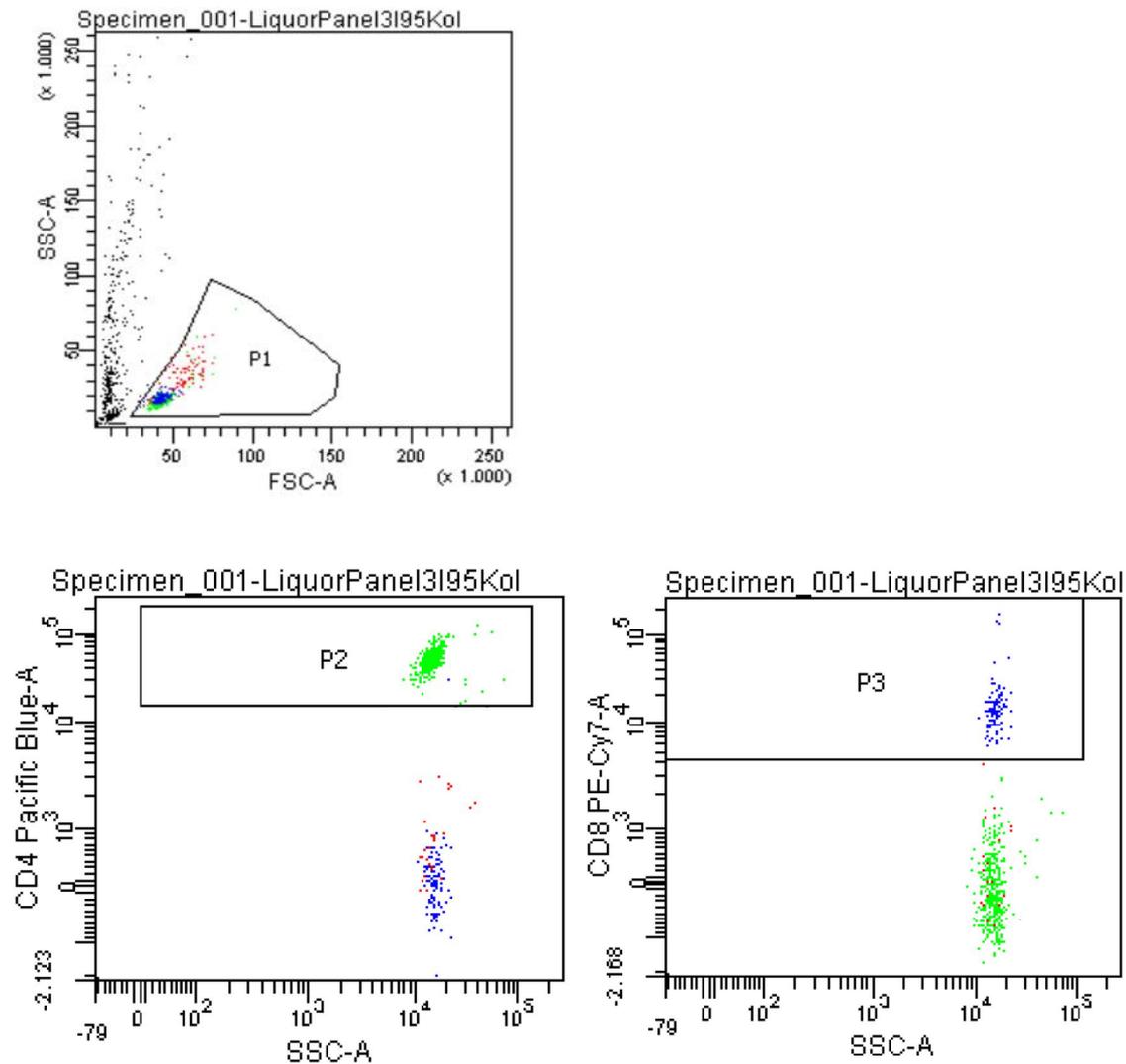


Abbildung 4: Darstellung und Zellidentifizierung Panel 2 nach Durchflusszytometrie

Im oberen Bild werden mit SSC und FSC alle Zellen im Liquor cerebrospinalis erfasst und mittels P1 als relevante Population eingegrenzt.

Im unteren Bild können durch Antikörperwahl beispielsweise CD4 positive Lymphozyten in P2 (grün) und CD8 positive Lymphozyten in P3 (blau) unterschieden werden.

Die roten Zellen konnten weder eindeutig als CD8, noch als CD4 positive Zellen identifiziert werden.

Durch eine exakte Selektion der Zellen, welche untersucht werden sollen, gelingt eine genaue Spezifizierung. Nachfolgend sollen Ergebnisse der Forschungsarbeit präsentiert werden. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism 8.0.2.

3 Ergebnisse

Alle Ergebnisse wurden auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test geprüft. Da sich die Nullhypothese der Normalverteilung nicht bestätigte, wurde der parameterfreie Kruskal-Wallis-Test (H-Test) für unabhängige Stichproben mit mehr als zwei Gruppen zur Hilfe genommen. Zudem erfolgte eine Auswertung mittels Dunn-Test. Sofern ausschließlich zwei Gruppen gegenübergestellt wurden, fand der Mann-Whitney-Test Anwendung. Im Anhang sind die ausführlichen Ergebnisse für die jeweilige Zellpopulation detailliert dargestellt. Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse von bestimmten Zellpopulationen und Merkmalen wie beispielsweise dem Mini-Mental-Status-Test oder dem durch das Liquorlabor der Uniklinik Magdeburg gemessenen Amyloid durchgeführt. Mittels der Korrelation nach Pearson wurde der Zusammenhang von zwei Merkmalen dargestellt und kann ausführlich im Anhang betrachtet werden.

Die jeweiligen Signifikanzen wurden durch *, ** und *** gekennzeichnet und sind nachfolgend erläutert:

* signifikant ($p < 0,05$),

** sehr signifikant ($p < 0,01$),

*** höchst signifikant ($p < 0,001$).

Als essentielles Kriterium für die Diagnose einer Demenz diente der Mini-Mental-Status-Test. Die Kontrollgruppe erreichte im Durchschnitt 28,09 Punkte. Die jeweiligen durchschnittlichen Testergebnisse können Tabelle 3 entnommen werden.

Der Albuminquotient zwischen Liquor cerebrospinalis und Serum gibt Aufschluss über eine mögliche Blut-/ Liquor-Schrankenstörung und sollte unter $8 \text{ n} \times 10^{-3}$ liegen. Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, wird dies mit einem durchschnittlichen Wert von $6,89 \text{ n} \times 10^{-3}$ nur von der Kontrollgruppe erreicht. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass bei Dementen eine Schrankenstörung vorliegt.

Als spezielle Alzheimer-Marker wurden die Amyloid -Ratio, das phosphorylierte Tau (pTau) und das Gesamt-Tau (hTau) bestimmt und sind dementsprechend nur bei Patienten mit Morbus Alzheimer erhöht (siehe Tabelle 3).

	Alter (Jahre)	MMST (Punkte)	Q Albumin (n x 10 ⁻³)	Amyloid Ratio	pTau (pg/ml)	hTau (pg/ml)
Kontrolle	71,18±9,50	28,09±1,64	6,89±2,86	1,08±0,46	47,50±22,55	260,2±125,5
MCI	77,18±6,73	26,85±1,86	8,68±3,49	0,84±0,49	49,16±20,34	281,7±103,9
milde AD	79,80±7,51	23,11±2,75 (*)	8,48±3,16	0,45±0,42 (***)	90,28±50,77 (*)	555,2±307,0 (*)
moderate AD	80,24±7,05	14,71±4,11 (***)	10,20±5,58	0,47±0,21 (**)	83,39±40,01	560,2±351,8 (*)
schwere AD	79,83±6,83	5,73±3,50 (***)	10,60±9,52	0,46±0,17 (*)	65,36±26,40	457,2±265,5
AD	80,01±7,13	16,95±6,80 (***)	9,51±5,38	0,46±0,30 (***)	84,52±43,82 (*)	564,6±369,7 (*)
FTD	74,94±7,68	19,24±7,03 (***)	8,24±3,41	0,79±0,29	46,94±26,12	286,1±212,4
LBD	75,75±8,62	12,00±1,41 (*)	16,50±5,47	1,03±0,45	46,67±16,20	246,0±56,71
VD	78,75±5,61	18,21±6,00 (***)	9,47±4,96	0,81±0,41	43,66±13,96	318,8±315,1

Tabelle 3: Korrelationsanalyse: Alter, Mini-Mental-Status, Albuminquotient, Amyloid - Ratio, phosphoryliertes Tau und Gesamttau der Probanden

In der linken Spalte sind die einzelnen Untersuchungsgruppen aufgeführt. Demgegenüber stehen Alter, Kognition (gemessen mittels Mini-Mental-Status-Test), die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke (quantifiziert mit dem Albuminquotienten) und Alzheimer-Marker, wie Amyloid -Ratio, Gesamt-Tau und phosphoryliertes Tau nach Laboruntersuchung des Liquors. Sofern Signifikanzen vorliegen, sind diese in Klammern dargestellt. Zugrunde liegt jeweils ein Vergleich mit der Kontrollgruppe mittels Dunn-Test.

3.1 Panel 1

In Panel 1 wurden die Leukozyten in den Liquorproben ausführlich untersucht. Es dient als Übersichtspanel, weil die Monozyten und die natürlichen Killerzellen sowie die Lymphozyten erfasst werden.

3.1.1 Monozyten

Die Monozyten sind als CD14 positive CD3 negative Zellen gekennzeichnet. Wie der Abbildung 5 zu entnehmen ist, stellt sich die Anzahl der Monozyten als gering dar. Bei der Kontrollgruppe lassen sich mit durchschnittlich 0,05% der Gesamtzellzahl so gut wie keine Monozyten im Liquor cerebrospinalis nachweisen. Hingegen wurden bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Durchschnitt mehr als 4,14% der Zellen im Liquor cerebrospinalis als Monozyten detektiert, wie Abbildung 5 demonstriert. Dabei ergibt sich ein sehr signifikantes Ergebnis ($p < 0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Schlüsselst man nun die Schweregrade

der Alzheimer-Demenz explizit auf, so lassen sich insbesondere bei Patienten mit milder (4,37%) und moderater Demenz (4,85%) erhöhte Monozytenzahlen dokumentieren, wohingegen die Quantität im fortgeschrittenen Stadium mit 1,03% abnimmt.

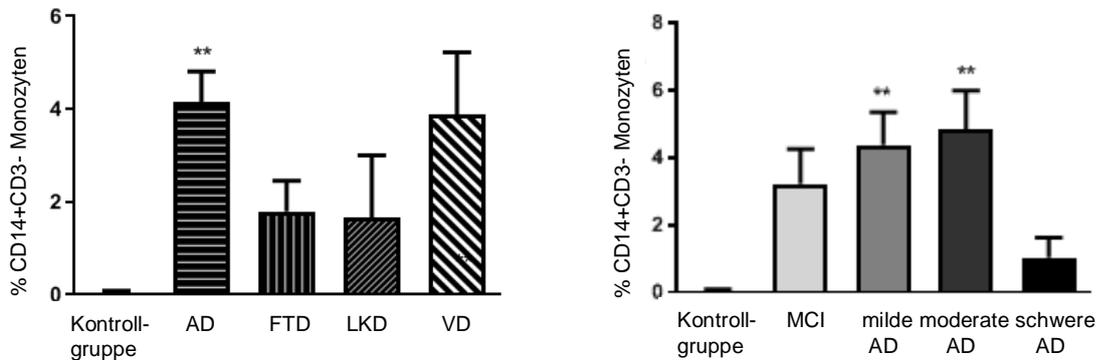


Abbildung 5: Häufigkeit der Monozyten im Liquor bei Dementen und in der Kontrollgruppe

Linkes Bild: Anteil der Monozyten an der Gesamtzellpopulation im Liquor cerebrospinalis unterteilt nach Demenzformen. Rechtes Bild: Monozytenanteil differenziert nach MCI und den Schweregraden der Alzheimer-Demenz.

Zur Evaluation der immunologischen Kompetenz wurde zudem die HLA-DR Expression auf den Monozyten bestimmt. Wie der Abbildung 6 zu entnehmen ist, können in diesem Zusammenhang keine Signifikanzen festgestellt werden. Durchschnittlich werden 14,80% der CD14 positiven Monozyten bei der Kontrollgruppe mit einem HLA-DR detektiert. Dieser Anteil ist mit 24,50% bei Patienten mit Lewy-Körper-Demenz am höchsten.

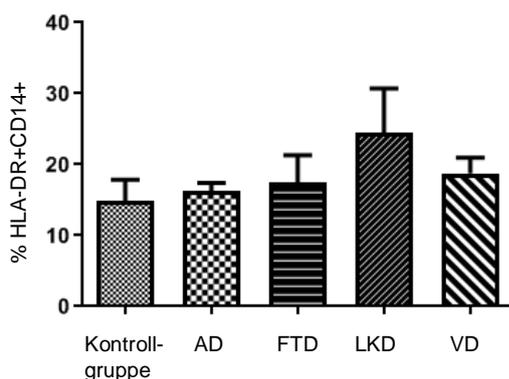


Abbildung 6: HLA-DR Nachweis bei Monozyten im Liquor

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten des HLA-DR als Aktivierungsmarker auf Monozyten bei den jeweiligen Demenzformen.

Im Rahmen dieser experimentellen Arbeit wurden vermehrt CD3 und gleichzeitig CD14 positive Zellen detektiert (Abbildung 7). In der Kontrollgruppe macht diese Zellpopulation 15,30 Prozent aus. Zwar lassen sich keine Signifikanzen belegen, allerdings zeigen sich insbesondere bei der Lewy-Körper-Demenz, der Vaskulären Demenz, als auch bei der schweren Alzheimer-Demenz die Zellzahlen mit 23,23%, 18,54% und 19,75% erhöht, sodass zukünftig weitere Untersuchungen erfolgen sollten.

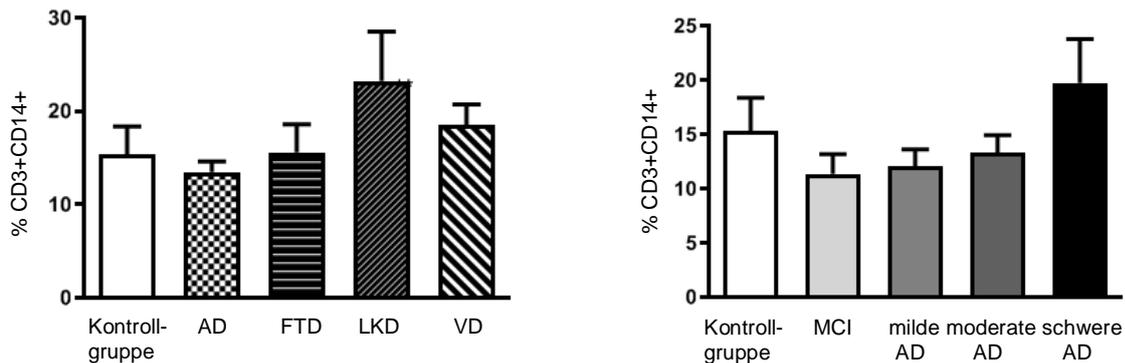


Abbildung 7: Nachweis von CD3/CD14 positiven Zellen im Liquor

Es wird der relative Anteil CD3/CD14 positiver Zellen an der Gesamtzellpopulation im Liquor cerebrospinalis dargestellt. Im linken Bild erfolgt die Differenzierung nach Demenzformen, im rechten Bild nach MCI und den Schweregraden der Alzheimer-Demenz.

Für die weiteren Untersuchungen werden, wie zuvor beim $sGating\%$ beschrieben, die Lymphozyten als Zellpopulation P2 gesondert betrachtet.

3.1.2 T-Lymphozyten

Zum einen können T-Zellen beschrieben werden, die CD3 positiv bei gleichzeitig fehlendem CD14 sind. Bei der genauen Analyse in Abbildung 8 wird deutlich, dass die T-Zellen circa 60 bis 80 Prozent der Zellen im Liquor cerebrospinalis ausmachen. Hinsichtlich der CD3 positiven T-Zellen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei einer Demenz, verglichen mit der Kontrollgruppe, wenngleich die Anzahl bei den jeweiligen Demenzformen leicht verringert ist.

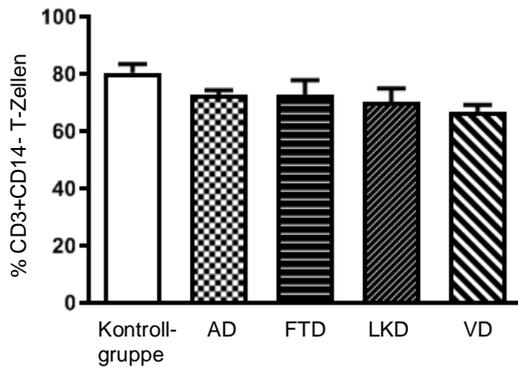


Abbildung 8: Anteil der CD3+ T-Zellen unter den Lymphozyten im Liquor

In der Grafik wird der prozentuale Anteil der T-Zellen von den Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis bei den einzelnen Demenzen und der Kontrollgruppe demonstriert.

Aktivierte T-Zellen, die der Antigenpräsentation dienen, zeichnen sich durch das Oberflächenmolekül HLA-DR aus. Daher wurde im Experiment diese Zellgruppe gesondert betrachtet. Bei der statistischen Auswertung ergibt sich in der Kontrollgruppe ein durchschnittlicher Anteil HLA-DR positiver T-Zellen von 3,48% (siehe Abbildung 9). Bei der Lewy-Körper-Demenz ist diese Zahl signifikant erhöht ($p < 0,05$). Hier ergibt sich ein Anteil von 14,08% und damit mehr als eine Vervielfachung.

Eine Korrelationsanalyse zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen dem Albuminquotienten und den aktivierten HLA-positiven CD3 positiven T-Zellen, wie in der Anlage eingesehen werden kann.

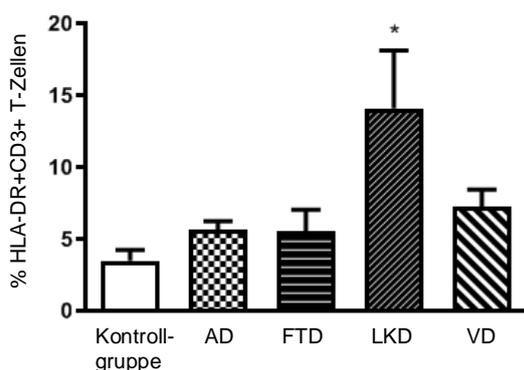


Abbildung 9: CD3 positive T-Lymphozyten mit HLA-DR

Das Säulendiagramm stellt die Häufigkeit von HLA-DR auf den T-Lymphozyten dar. Ein signifikantes Ergebnis ergibt sich bei der Lewy-Körper-Demenz.

Als weiterer Aktivierungsmarker zählt das CD69, sodass die T-Lymphozyten ebenso auf diesen Marker getestet wurden. Dabei können keine Signifikanzen ermittelt werden, wengleich der geringste Zellanteil mit 22,53% bei der Kontrollgruppe liegt, wie Abbildung 10 entnommen werden kann. Bei den dementen Patienten zeigen sich die Prozentwerte erhöht und mit 31,22% bei der Vasculären Demenz über acht Prozentpunkte höher im Vergleich zur nicht dementen Population.

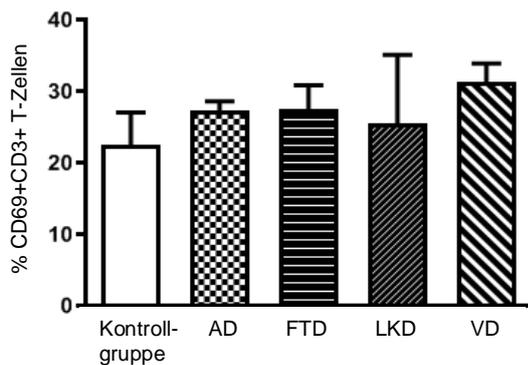


Abbildung 10: CD3 positive T-Lymphozyten mit CD69 als Aktivierungsmarker

Bei der Ermittlung CD69 positiver T-Lymphozyten können bei den jeweiligen Demenzformen keine Signifikanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden.

3.1.3 NK und NKT-Zellen

Des Weiteren wurden in Panel 1 die Zahl der natürlichen Killerzellen und natürlichen Killer-T-Zellen untersucht. NK-Zellen sind CD56 positive Zellen, die im Gegensatz zu den natürlichen Killer-T-Zellen nicht CD3 positiv sind.

Die natürlichen Killerzellen zeigen sich in der Analyse sowohl bei der Alzheimer-Erkrankung, als auch bei der Vasculären und Frontotemporalen Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Bei der Alzheimer-Demenz ergibt sich ein Anteil von durchschnittlich über 5,56% natürlicher Killerzellen an der Lymphozytengesamtheit. Dem gegenüber stehen 1,21% in der Kontrollgruppe, sodass sich eine Signifikanz mit $p < 0,001$ ergibt. Bei der Frontotemporalen Demenz mit 4,55% und der Vasculären Demenz mit 4,87% NK-Zellen zeigt sich ebenso eine Signifikanz mit $p < 0,05$. Da insbesondere bei der Alzheimer-Demenz der erhöhte Zellanteil auffällt, lohnt die Darstellung der Subgruppen. Hierbei legt Abbildung 11 offen, dass in allen Alzheimer-Erkrankungsstufen sowie beim Mild Cognitive Impairment eine erhöhte NK-Zellenzahl manifest ist. Insbesondere ist diese bei der milden Alzheimer-Demenz mit 5,57% ($p < 0,001$) und der moderaten Alzheimer-Erkrankung mit 5,76% ($p < 0,01$) hervorzuheben.

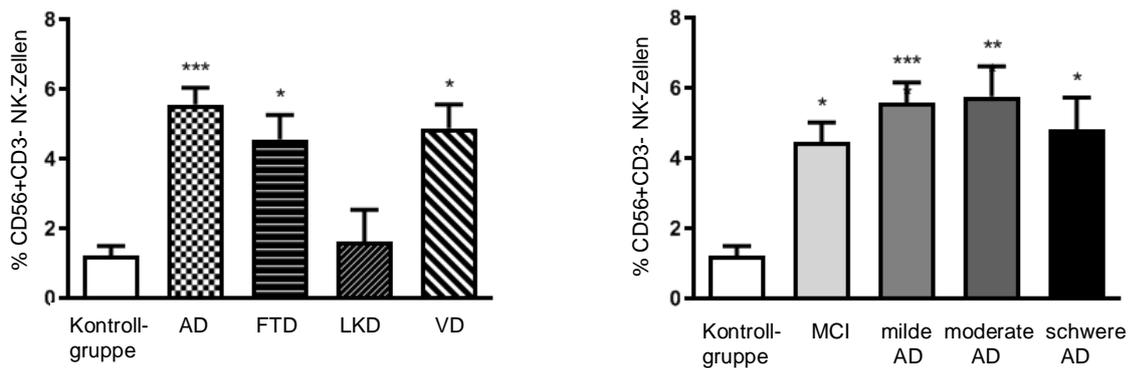


Abbildung 11: Häufigkeitsanteil der natürlichen Killerzellen

Der Anteil natürlicher Killerzellen im Liquor cerebrospinalis wird im linken Bild bei den einzelnen Demenzformen und im rechten Bild nach Schweregraden der Alzheimer-Demenz sowie MCI unterschieden.

Ähnlich wie bei den natürlichen Killerzellen, sieht auch die NKT-Zellen-Verteilung in Abbildung 12 aus. Eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,85%) zeigt sich bei der Vaskulären Demenz mit 3,03% ($p < 0,05$) und der Alzheimer-Erkrankung mit 3,74% ($p < 0,01$). Die Zellhöchstzahl wird bei einer Alzheimer-Erkrankung im mittleren Stadium mit 4,01% ($p < 0,01$) erreicht. Bei der Lewy-Körper-Demenz scheint hingegen mit etwa 0,96% keine krankheitsbedingte Erhöhung der NKT-Zellen belegbar.

Ergänzend muss erwähnt werden, dass sowohl die NK-, als auch die NKT-Zellen positiv mit dem gemessenen phosphorylierten Tau und negativ mit den Ergebnissen im Mini-Mental-Status-Test korrelieren, sodass eine schlechte Kognition in Form einer niedrigen Testpunktzahl mit einer erhöhten Zellzahl einhergeht (siehe Anlage).

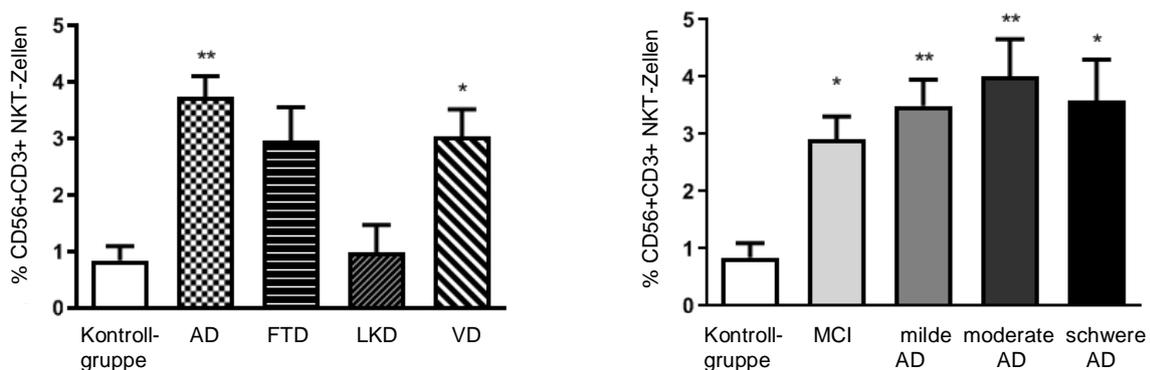


Abbildung 12: Häufigkeitsanteil der natürlichen Killer-T-Zellen

In beiden Bildern wird der Anteil der NKT-Zellen an der Lymphozytenpopulation im Liquor dargestellt. Im linken Bild wird eine signifikante Erhöhung bei Alzheimer- und Vaskulärer Demenz deutlich. Rechts wird nach Schweregraden der Alzheimer-Demenz unterschieden.

3.1.4 B-Lymphozyten

Neben den T-Lymphozyten sind die B-Zellen von großer Wichtigkeit im Immunsystem des Menschen, da sie nach der Ausreifung spezifische Antikörper produzieren können. Im Rahmen der Untersuchungen (siehe Abbildung 13) zeigt sich im Durchschnitt bei der Kontrollgruppe ein B-Zellen-Anteil von 0,57%. Auch wenn bei allen Demenzformen Erhöhungen beobachtet werden, so ergibt sich kein signifikanter Wert. Jedoch fällt insbesondere bei der Alzheimer-Demenz mit 1,31% die durchschnittlich höchste Zellpopulation auf. Dabei scheint die Zellzahl der B-Lymphozyten in den Anfangsstadien erhöht und mit Krankheitszunahme abnehmend, wie aus der Abbildung 13 geschlossen werden kann (MCI 1,57%, schwere Alzheimer-Demenz 1,13%).

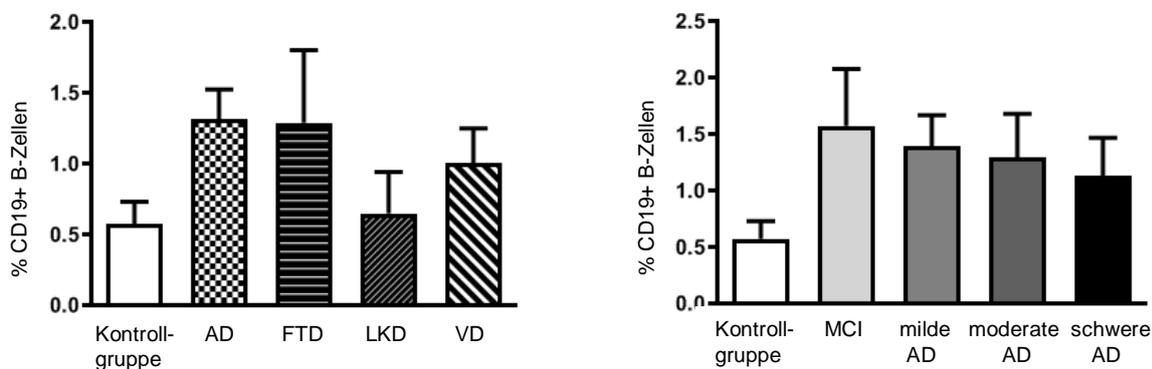


Abbildung 13: Anteil der B-Zellen unter den Lymphozyten

Die Grafik demonstriert den relativen Anteil der B-Zellen an der Gesamtzahl der Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis. Im linken Bild wird nach den einzelnen Demenzformen differenziert und im rechten Bild nach Schweregraden der Alzheimer-Demenz unterschieden. Signifikante Erhöhungen können nicht nachgewiesen werden.

3.2 Panel 2

Da die Anzahl der B-Lymphozyten eher gering ausfällt und keine Signifikanzen ermittelt werden können, sollen nachfolgend die T-Lymphozyten charakterisiert werden. Das zweite Panel soll dazu dienen, die T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen zu detektieren.

3.2.1 CD4 positive Zellen

Neben dem T-Zell spezifischen Marker CD3 verfügen viele T-Lymphozyten an ihrer Oberfläche auch über CD4. Wie der Abbildung 14 zu entnehmen ist, machen die CD4 positiven T-Lymphozyten einen Großteil der Zellen im Liquor cerebrospinalis aus. Mit etwa 60% ist der Anteil bei der nicht-dementen Kontrollgruppe am höchsten. Eine signifikante

Erniedrigung zeigt sich bei Patienten mit Vaskulärer Demenz ($p < 0,05$), wobei generell bei allen Demenzen ein durchschnittlich verringerter Zellanteil vorliegt.

CD4 positive Zellen können prinzipiell in naive und aktivierte Lymphozyten eingeteilt werden. Den größten Anteil machen CD45RA negative, CD45RO positive Zellen aus. Die Häufigkeit der sogenannten Gedächtniszellen kann bei der Kontrollgruppe mit 94,58% dokumentiert werden. Eine signifikant leichte Verringerung zeigt sich mit 74,88% ($p < 0,05$) bei der Patientengruppe mit Vaskulärer Demenz sowie insbesondere der milden Form der Alzheimer-Erkrankung mit 71,55% ($p < 0,001$), wie Abbildung 14 verdeutlicht.

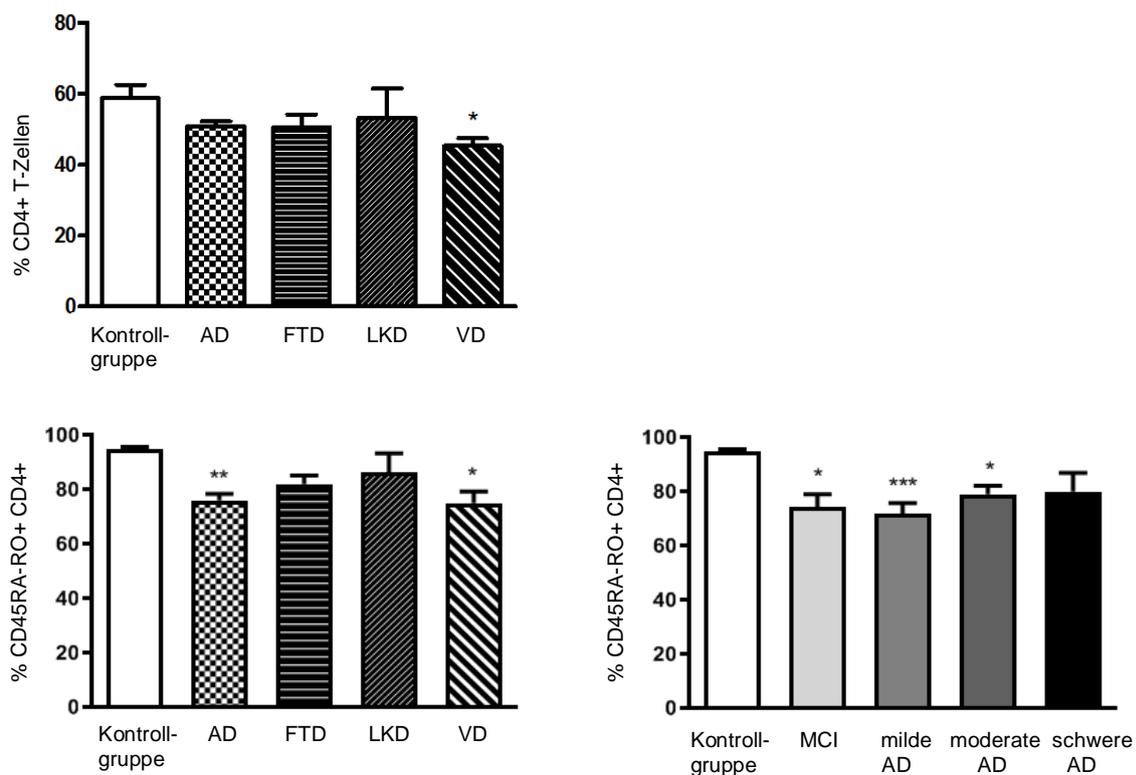


Abbildung 14: Anteil CD4 positiver T-Zellen und davon CD4+ Gedächtniszellen

Im oberen Teil der Grafik ist der Anteil der CD4 positiven T-Zellen im Liquor cerebrospinalis dargestellt. Die Säulendiagramme darunter demonstrieren den relativen Anteil CD45RO positiver/CD45RA negativer Zellen der CD4+ T-Zellpopulation. Im linken Bild zeigen sich Signifikanzen bei der Vaskulären und Alzheimer-Demenz. Die rechte Grafik dient der Differenzierung bei den einzelnen Stadien des Morbus Alzheimer.

Stellt man die Merkmale CD45RO/RA und CCR7 gegenüber, lassen sich die Zellen noch eindeutiger identifizieren. So haben die naiven Zellen, die sowohl CD45RA positiv sind, aber über einen Chemokinrezeptor CCR7 verfügen, in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 15) einen Anteil von 3,38%. Auch wenn keine Signifikanz nachgewiesen werden kann, ist dieser Anteil bei Patienten mit Vaskulärer Demenz mit 5,37% erhöht. Bei der Alzheimer- und Frontotemporalen Demenz lassen sich ebenso Erhöhungen ermitteln, wenngleich bei der Lewy-Körper-Demenz mit nur 1,00% deutlich weniger Zellen nachweisbar sind.

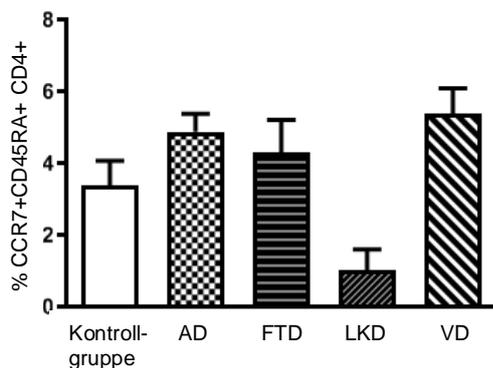


Abbildung 15: Anteil naiver Zellen mit CCR7-Rezeptor unter den CD4+ T-Lymphozyten

Das Säulendiagramm zeigt eine erhöhte relative Häufigkeit der naiven CD4+ T-Lymphozyten mit dem Chemokinrezeptor CCR7 bei der Vaskulären, Frontotemporalen und Alzheimer-Demenz.

Die CD45RO positiven T-Helferzellen mit CCR7-Rezeptor gelten als zentrale Gedächtniszellen. Während der Zellanteil in der Kontrollgruppe mit 78,27% am höchsten ist (siehe Abbildung 16), können bei allen Demenzformen Reduktionen gezeigt werden (Alzheimer-Demenz 37,29%, Frontotemporale Demenz 35,05%, Lewy-Körper-Demenz 45,93%, Vaskuläre Demenz 46,70%). Eine ausgesprochene Signifikanz kann in Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz festgestellt werden. Dabei ist der Anteil der zentralen Gedächtniszellen bei der milden Alzheimer-Demenz mit 29,82% ($p < 0,001$) am geringsten (siehe Abbildung 16), jedoch mit Fortschreiten der Krankheit leicht ansteigend.

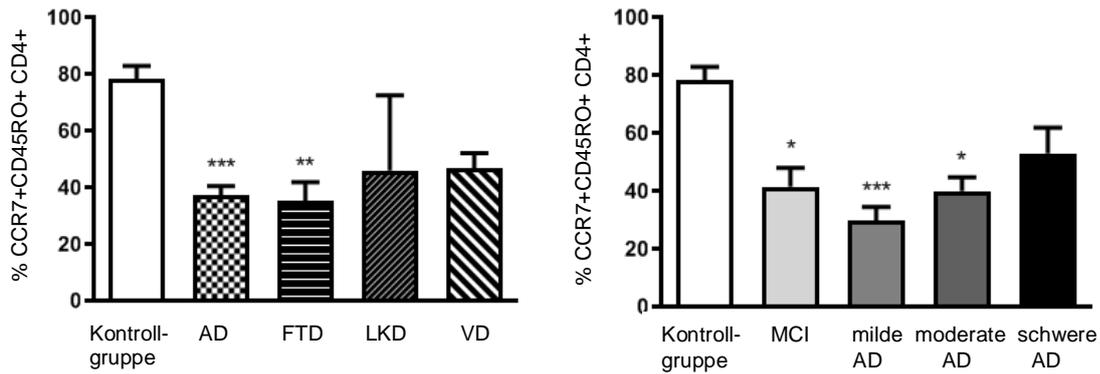


Abbildung 16: Anteil der zentralen Gedächtniszellen unter den CD4+ T-Lymphozyten

Die linke Grafik demonstriert die relative Häufigkeit zentraler Gedächtniszellen unter den CD4+ T-Lymphozyten bei den einzelnen Demenzformen und der Kontrollgruppe. Eine Signifikanz kann bei der Frontotemporalen und Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden, weshalb die Krankheitsstadien des Morbus Alzheimer im rechten Bild ausführlich aufgeschlüsselt sind.

Eine weitere Zellgruppe, die im Rahmen dieser Arbeit ausführlich untersucht wurde, sind die Effektorgedächtniszellen, welche im Gegensatz zu den zentralen Gedächtniszellen keinen CCR7-Rezeptor besitzen und in Abbildung 17 dargestellt sind. Es wird deutlich, dass der Anteil der Effektorgedächtniszellen bei der Kontrollgruppe mit 16,94% am geringsten ist. Das höchste Niveau wird durchschnittlich bei Patienten mit Frontotemporaler Demenz erreicht (51,36%) und zeigt Signifikanz ($p < 0,01$). Auch bei der Alzheimer-Demenz kann von einer signifikanten Erhöhung gesprochen werden. Dabei manifestiert sich in Grafik 17, dass bei Patienten mit der milden Alzheimerausprägung ein hoher Anteil an Effektorgedächtniszellen von 44,45% gezählt wird ($p < 0,01$). Mit der weiteren Krankheitsausprägung scheint die Zellzahl wieder zurückzugehen, sodass bei der schweren Demenz nur noch ein Anteil von 28,15% vorhanden ist.

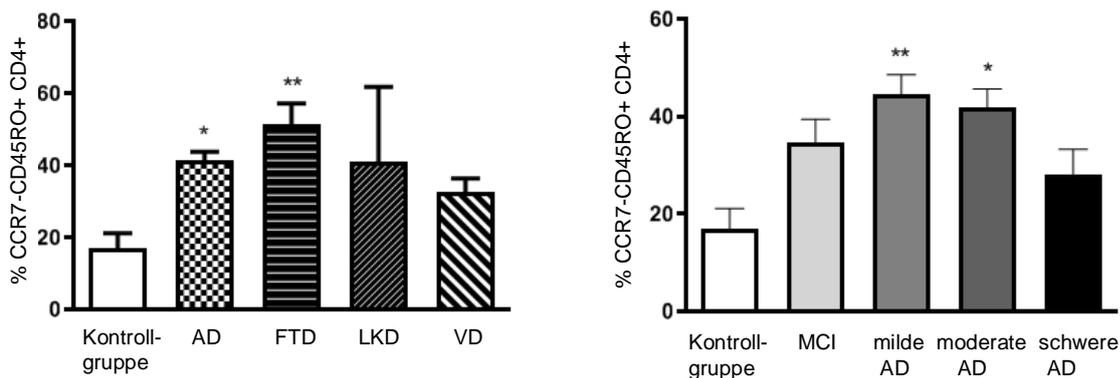


Abbildung 17: Anteil der Effektorgedächtniszellen unter den CD4+ T-Lymphozyten

Dem linken Bild ist die relative Häufigkeit bei den Demenzen zu entnehmen. Rechts erfolgt eine detaillierte Aufschlüsselung bei Progredienz einer Alzheimer-Demenz.

Zuletzt werden bei den CD4 positiven Zellen die Effektorzellen betrachtet. Diese sind CD45RA positiv, da sie noch keinen Antigenkontakt hatten und verfügen zudem nicht über einen CCR7-Rezeptor. In der Kontrollgruppe kann bei Gegenüberstellung der Merkmale CCR7 Negativität und CD45RA Positivität nur ein Anteil von 0,33% unter den CD4+ T-Lymphozyten detektiert werden, wie der Abbildung 18 zu entnehmen ist. Bei allen Demenzformen lassen sich Erhöhungen nachweisen (Alzheimer-Demenz 3,00%, Frontotemporale Demenz 2,34%, Lewy-Körper-Demenz 0,55%, Vaskuläre Demenz 5,00%). Bei der Alzheimer-Demenz lässt sich zudem ein signifikantes Ergebnis ermitteln ($p < 0,05$), weshalb die einzelnen Schweregrade in Abbildung 18 gesondert aufgeschlüsselt werden. Dabei manifestiert sich, dass schon beim Mild Cognitive Impairment als Vorstufe der Zellanteil erhöht ist. Bei der milden Alzheimer-Demenz wird dann mit 3,73% eine signifikante Erhöhung ($p < 0,05$) ausgemacht. Bei weiterer Progredienz der Krankheit nimmt diese Zellzahl allerdings wieder ab, wie Grafik 18 verdeutlicht.

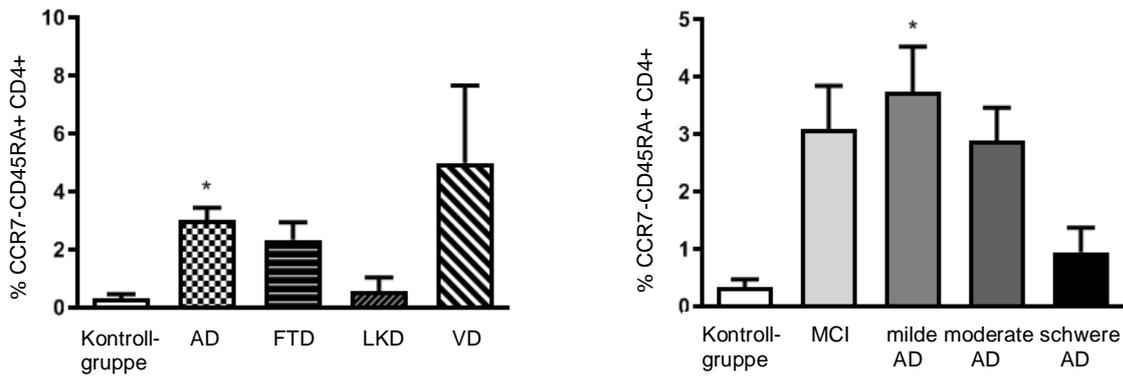


Abbildung 18: Anteil der Effektorzellen unter den CD4+ T-Lymphozyten

Die relative Häufigkeit der Effektorzellen ist im linken Bild bei den jeweiligen Demenzen und der Kontrollgruppe dargestellt. Der rechten Grafik kann die Verteilung in den Stadien der Alzheimer-Demenz entnommen werden.

3.2.2 CD8 positive Zellen

Analog zu den CD4 positiven T-Lymphozyten wurden nach gleichem Schema die Zellen mit CD8 charakterisiert. Aktivierte Zellen nach Antigenkontakt sind als CD45RO positive Zellen gekennzeichnet. Diese überwiegen in der Kontrollgruppe mit einem durchschnittlichen Anteil von 83,36% und sind bei Demenzen verringert. Besonders signifikant erscheint das Ergebnis bei Patienten mit Vaskulärer Demenz (58,06%, $p < 0,01$) und Alzheimer-Erkrankung (58,04%, $p < 0,001$), wie Abbildung 19 zeigt. Ähnlich wie bei den CD4 positiven Zellen ist das Niveau abhängig von den einzelnen Schweregraden der Alzheimer-Demenz zwischen 54,84% bei der milden und 63,15% bei der schweren Form leicht different, wobei eine Alzheimer-Erkrankung im Anfangsstadium mit dem niedrigsten Zellanteil einhergeht (siehe Abbildung 19).

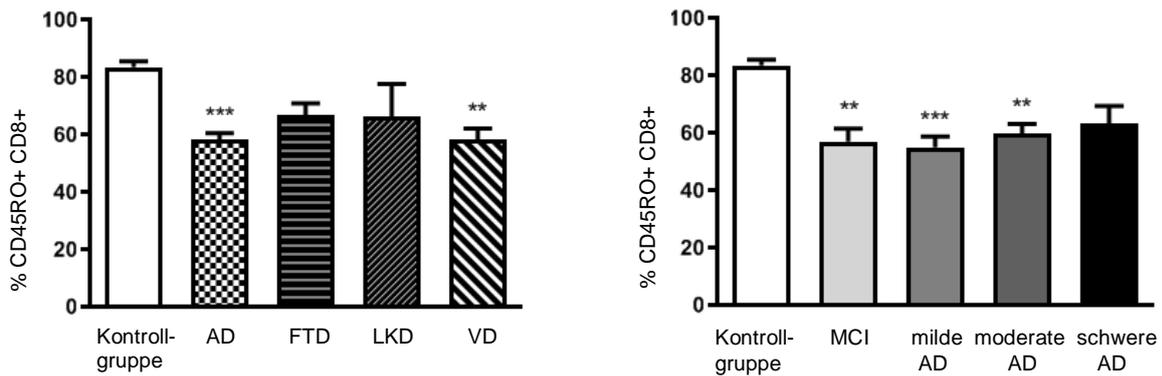


Abbildung 19: Anteil aktivierter CD8 positiver T-Lymphozyten

Die relative Häufigkeit der CD45RO positiven Zellen unter den CD8 positiven T-Lymphozyten ist im linken Bild bei den jeweiligen Demenzformen und der Kontrollgruppe dargestellt. Rechtsseitig erfolgt die Unterscheidung nach Progredienz der Alzheimer-Demenz.

Zellen ohne Antigenkontakt gelten als naive Zellen. Bei den naiven CD8 positiven Zellen mit CCR7-Rezeptor können jedoch keine Signifikanzen ermittelt werden. Ihr Anteil bei Gegenüberstellung der Merkmale CCR7 und CD45RA beträgt in der Kontrollgruppe 13,67% (siehe Abbildung 20). Zwar zeigen sich Erhöhungen bei einer Alzheimer-, Frontotemporalen und Vaskulären Demenz, jedoch ist der Anteil naiver CD8 positiver Zellen bei Patienten mit Lewy-Körper-Demenz vermindert (siehe Abbildung 20).

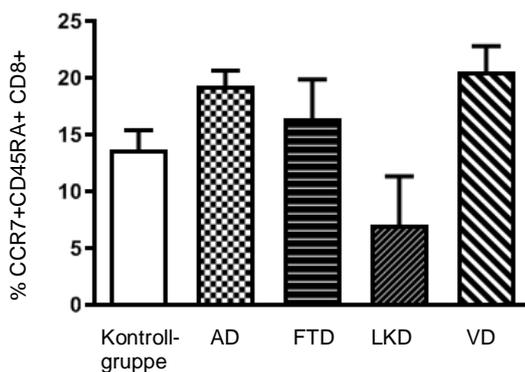


Abbildung 20: Anteil naiver T-Zellen mit CCR7-Rezeptor bei den CD8+T-Lymphozyten

Im Säulendiagramm kann die relative Häufigkeit der naiven CD8+ Lymphozyten abgelesen werden. Signifikanzen werden nicht nachgewiesen.

Weiterhin wurde untersucht, welchen Anteil die CD8 positiven Zellen mit CCR7-Rezeptor nach Antigenkontakt (also CD45RO positiv) haben. Sie werden auch als zentrale Gedächtniszellen bezeichnet. In der Kontrollgruppe machen sie einen Anteil von 82,43% aus. Interessanterweise ergibt sich bei den dementen Patienten ein reduziertes Niveau um fast 40 Prozent, wie das Säulendiagramm in Abbildung 21 veranschaulicht (Alzheimer-Demenz 44,78%, Frontotemporale Demenz 43,01%, Lewy-Körper-Demenz 45,00%, Vaskuläre Demenz 47,06%). Aufgrund einiger Ausreißer in der Patientengruppe der Lewy-Körper-Demenz lassen sich Signifikanzen nur bei den übrigen Demenzen manifestieren. Zum erweiterten Verständnis wurden bei der Alzheimer-Demenz die einzelnen Schweregrade in Abbildung 21 gesondert untersucht. Wie bereits bei der CD4 positiven Zellpopulation festgestellt, ist der Zellanteil beim Mild Cognitive Impairment bereits reduziert und bei einer milden Alzheimer-Erkrankung mit 37,00% am geringsten. Mit weiterer Progredienz scheinen die zentralen Gedächtniszellen hingegen wieder anzusteigen.

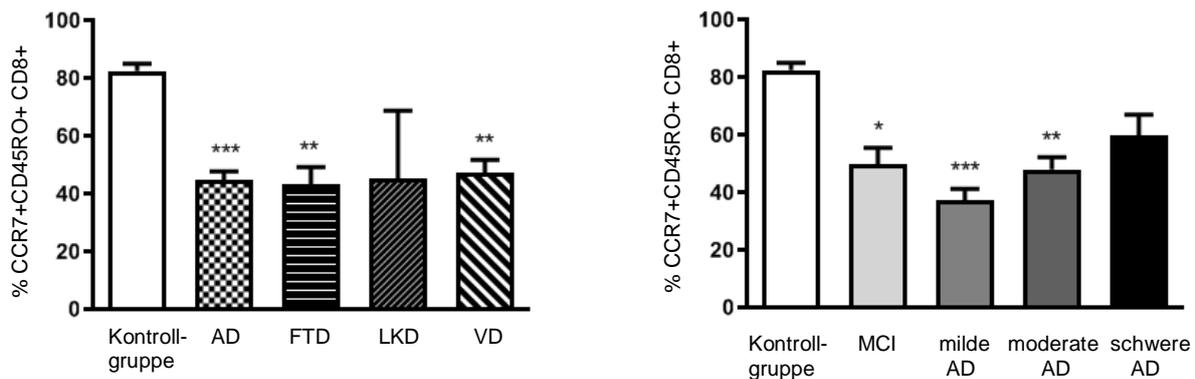


Abbildung 21: Anteil zentraler Gedächtniszellen unter den CD8+ T-Lymphozyten

Die linke Grafik verdeutlicht eine verminderte relative Häufigkeit bei allen Demenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Rechts erfolgt die Aufschlüsselung nach Stadien der Alzheimer-Demenz.

Eine Analyse der Effektorgedächtniszellen (CCR7-CD45RO+) lässt den Schluss zu, dass diese bei jeder Demenz erhöht sind. Während in der Kontrollgruppe mit 2,74% ein verhältnismäßig kleiner Anteil vorhanden ist, kann man Grafik 22 entnehmen, dass durchschnittlich der signifikant höchste Prozentsatz bei Patienten mit Frontotemporaler Demenz (29,93%, $p < 0,01$) erreicht wird. Bei den Alzheimer-Dementen steigt die relative Zellzahl über das Mild Cognitive Impairment bis zum frühen Stadium an (23,46%), um im weiteren Krankheitsverlauf wieder abzufallen (moderate Alzheimer-Demenz 17,02%, schwere Alzheimer-Demenz 7,43%).

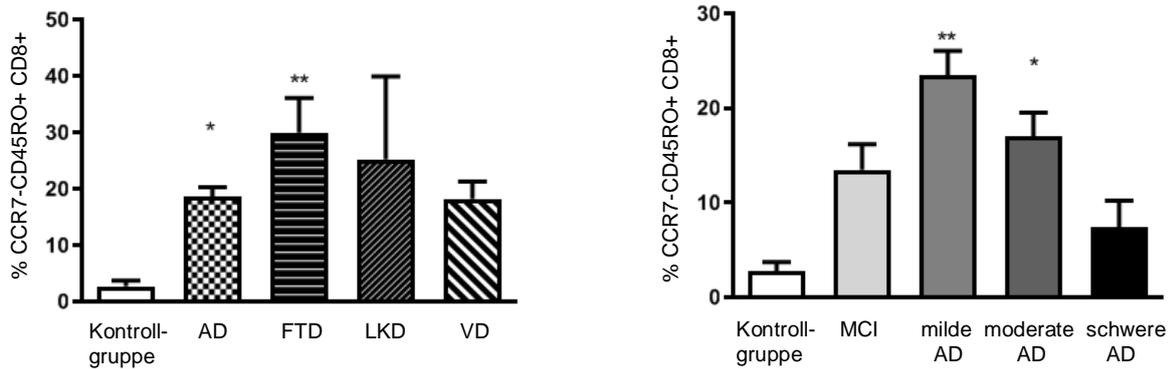


Abbildung 22: Anteil der Effektorgedächtniszellen unter den CD8+ T-Lymphozyten

Die Effektorgedächtniszellen sind bei allen Demenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (linkes Bild). Auf der rechten Seite können die relativen Häufigkeiten bei den einzelnen Alzheimerstadien der Grafik entnommen werden.

Zuletzt wurden die Effektorzellen analysiert, welche kein CCR7 exprimieren und bei noch nicht erfolgtem Antigenkontakt CD45RA positiv sind. Zwar können keine Signifikanzen festgestellt werden, allerdings ist der Zellanteil bei allen Demenzformen erhöht, während in der Kontrollgruppe nur 0,25% nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei einer Demenz eine unspezifische Zunahme der Effektorzellen zu erwarten ist. Werden nun die einzelnen Krankheitsstadien der Alzheimer-Demenz aufgeschlüsselt (Abbildung 23), so ergibt sich ein Verteilungsmuster, ganz ähnlich dem der CD4 positiven Effektorzellen. Beim Mild Cognitive Impairment (6,96%) ist der Anteil gegenüber der Kontrollgruppe schon deutlich vergrößert. Ein maximales Niveau wird dann bei Patienten im frühen Alzheimerstadium erreicht (10,97%), um im weiteren Krankheitsverlauf wieder zu fallen (moderate Alzheimer-Erkrankung 8,78%, stark ausgeprägte Alzheimer-Demenz 2,22%).

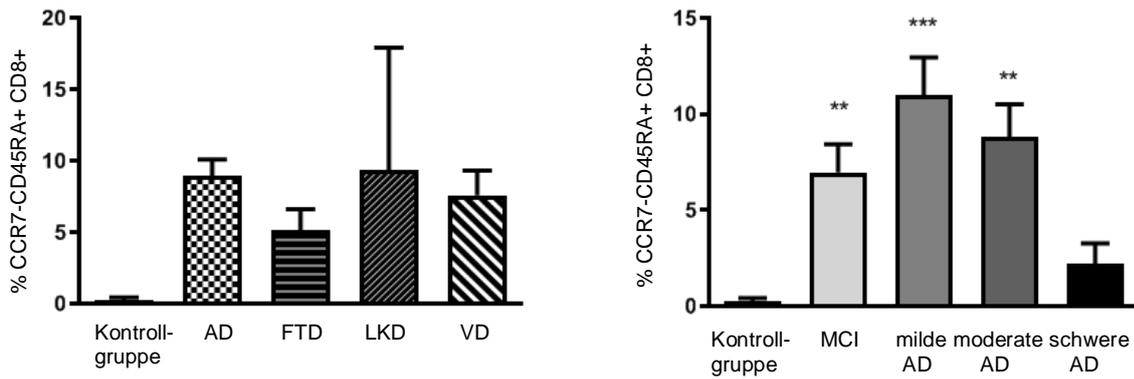


Abbildung 23: Anteil der Effektorzellen unter den CD8+ T-Lymphozyten

Linkes Bild: Die relative Häufigkeit der CD8+ Effektorzellen ist bei allen Demenzen erhöht.

Rechtes Bild: Bei einer Unterscheidung nach Schweregrad der Alzheimer-Demenz zeigen sich signifikante Erhöhungen im Rahmen der milden und moderaten Alzheimer-Demenz sowie beim Mild Cognitive Impairment.

4 Diskussion

4.1 Blut-/Liquor-Schranke

Im beschriebenen Experiment wurden entsprechende Immunzellen im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen. Bevor sie mit Hilfe der Durchflusszytometrie detektiert werden können, müssen diese Zellen zunächst aus dem Blut in den Liquor cerebrospinalis gelangen. Dabei sind die Blut-Hirn-Schranke beziehungsweise die Blut-Liquor-Schranke zu überwinden. Durch beide Barrieren kann das Eindringen von pathogenen Keimen verhindert werden [21]. Bereits im Jahr 1967 veröffentlichten Reese et al. einen Artikel, in dem sie ihre Beobachtungen nach einer intravasalen Applikation der Meerrettichperoxidase bei Mäusen beschrieben. Die Peroxidase war zwar im Gefäßlumen sowie in Vesikeln endothelialer Zellen, jedoch nicht hinter dem Gefäßendothel nachweisbar. Die Autoren begründeten dies durch sogenannte Tight Junctions zwischen Endothelzellen. [114]

Heute weiß man, dass die Immunzellen über Chemokine angezogen werden, an Selektine binden und entlang des Endothels rollen, bis sie zum Ort der Infektion vordringen [81]. Defekte der Tight Junctions können die Transmigration verstärken, sodass vermehrt Immunzellen vom Blut ins Hirngewebe übertreten. Außerdem gilt als gesichert, dass bestimmte Moleküle, beispielsweise Amyloid, eine Angiopathie auslösen können, wobei insbesondere die Tunica media zerstört wird [153].

Das Hirnwasser wird im Plexus choroideus gebildet und füllt den Hirn umgebenden Subarachnoidalraum. In jedem Fall hat die Integrität der Blut-Liquor-Schranke Auswirkungen auf immunologische Zellen im Liquor cerebrospinalis, denn über gefensterte Kapillaren im Plexus choroideus sowie transepithelial können Proteine und Leukozyten migrieren [140].

Eine frühere Studie legte einen Zusammenhang zwischen Alter, Demenz und Blut-Liquor-Schranke offen. So war bei über 22 Prozent der älteren Probanden ohne bekannte neurodegenerative Erkrankung eine verminderte Schrankenfunktion aufgefallen, wobei Patienten, beispielsweise mit einer Alzheimer-Demenz, in über 30 Prozent der Fälle eine erhöhte Permeabilität aufwiesen [21]. Um speziell die Blut-Liquor-Schranke in ihrer Funktion untersuchen zu können, eignet sich der Albuminquotient, da das in der Leber produzierte Albumin nur aus dem Blutkreislauf in den Liquor cerebrospinalis gelangen kann [5].

Die hier vorgestellte experimentelle Liquorarbeit mit der Untersuchung von 190 Probanden zeigte zwar eine herabgesetzte Schrankenfunktion bei dementen Patienten im Vergleich zur älteren Kontrollgruppe, allerdings konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Jedoch korreliert in dieser Liquorstudie die Anzahl der HLA-DR tragenden CD3 positiven T-Lymphozyten mit dem Albuminquotienten, sodass eine Dysfunktion der Blut-Liquor-Schranke mit einer Infiltration der aktivierten T-Zellen einhergeht.

Folglich müssen bei einem Nachweis von Leukozyten im Liquor cerebrospinalis neben der Schrankenpermeabilität auch entzündliche Prozesse im Hirn berücksichtigt werden. Dabei deutet eine Lymphozytose bekanntermaßen auf ein subakutes Geschehen hin. Zunächst sollen allerdings die Monozyten, als Untergruppe der Leukozyten, genauer betrachtet werden.

4.2 Monozyten

Im Rahmen dieses Experiments wurden zunächst die CD14 positiven Monozyten untersucht, deren Aufgabe unter anderem die Phagozytose mit nachfolgender Antigenpräsentation darstellt. Bei einem entzündlichen Prozess sollten dementsprechend vermehrt Monozyten nachgewiesen werden.

Kongruent zur These konnten keine, beziehungsweise wenige Zellen bei der Kontrollgruppe detektiert werden. Die höchsten Monozytenlevel wurden bei Alzheimer-Erkrankten im milden und moderaten Stadium erfasst, während bei schwerer Alzheimer-Demenz die Zellzahl deutlich zurückging. Womöglich reicht die Immunkompetenz der Patienten bei schwerem Morbus Alzheimer nicht mehr aus. Möglich wäre bei fortschreitender Alzheimer-Demenz, dass mit bereits stattgehabtem und weit fortgeschrittenem Neuronenuntergang der Zelltod von weiteren Neuronen zurückgeht und der Stimulus für die Monozytenreaktion und-funktion zunehmend erlischt.

Um nicht nur die Gesamtzahl der Monozyten, sondern auch die Funktion beurteilen zu können, wurden mithilfe eines Antikörpers HLA-DR-aktivierte Monozyten markiert. Dabei konnten allerdings keine Signifikanzen festgestellt werden.

CD14 als Lipopolysaccharidrezeptor kann nicht nur auf den aus der Peripherie migrierten Monozyten identifiziert werden, sondern auch bei bereits in der Embryogenese eingewanderten Mikrogliazellen [81, 99]. Im Gegensatz zu den peripheren Monozyten sind die Mikroglia von Permeabilitäten der Hirn- und Liquorschranke im jeweiligen Demenzstadium unabhängig. Bislang sind keine Marker bekannt, um die Mikroglia eindeutig zu unterscheiden [81]. Ohne Zweifel wird der Mikroglia im Hirn aufgrund der Phagozytose eine entscheidende Wichtigkeit zugeschrieben. Unklar bleibt, ob zahlenmäßige mikrogliale Unterschiede zwischen Gesunden und Dementen bestehen. Bei der Alzheimer-Demenz gilt eine Interaktion zwischen dem CD14 als Rezeptor und Amyloid als gesichert [75]. Damit einhergehend konnte in dieser Liquorstudie aufgezeigt werden, dass die CD14 positiven Zellen mit dem Amyloid 1-40 positiv korrelieren.

Ferner scheint ein Zusammenhang zwischen den ATP produzierenden Mitochondrien und der Mikroglia im Gehirn zu existieren. So wurde in einem Mausexperiment anhand eines

mitochondrialen DNA-Polymorphismus gezeigt, dass ATP-Erhöhungen zu einer verstärkten Mikrogliaaktivierung und reduzierten in vivo Amyloidaggregation führen [128]. Amyloidoligomere und Tauanhäufungen beeinflussen maßgeblich die Mitochondrien und ihre Energiebereitstellung. Möglich erscheint deshalb, dass ein ATP-Rückgang bei insuffizienter Mitochondrienfunktion im schweren Alzheimerstadium durch Tauanhäufungen die Mikrogliaaktivität verringert.

Bei der Gruppe mit Vaskulärer Demenz ließ sich ein ähnlich hohes Zellniveau der Monozyten wie bei der Alzheimer-Demenz ausmachen. Grund dafür könnte beispielsweise ein infarktbedingter Gewebeschaden sein, der entzündliche Prozesse auslöst und Monozyten migrieren lässt. Es wäre wichtig zu klären, ob mit fortschreitender Erkrankung die Monozytenfunktion und -zellzahl regredient sind, denn durch Störungen der Mikrozirkulation und Hypoxie wird die Mitochondrienfunktion negativ beeinflusst [152], was Auswirkungen haben könnte.

Nicht nur bei der Alzheimer- und Vaskulären Demenz sind Monozyten am entzündlichen Prozess beteiligt. Auch die Monozytenzahl im Liquor cerebrospinalis bei Frontotemporaler Demenz wurde in einer Publikation im Rahmen der primär progressiven Aphasie als signifikant erhöht beschrieben [106]. Nach Zusammenschau all jener Ergebnisse muss konstatiert werden, dass Monozyten bei der Neuroinflammation von Wichtigkeit sind.

Neben den bekannten CD14 positiven Monozyten sollten unbedingt auch die CD3 und CD14 positiven Zellen in den Fokus der Forschungsarbeit rücken. Insbesondere bei der Lewy-Körper-Demenz und der schweren Alzheimer-Demenz fiel in der Liquorstudie eine erhöhte Zahl der CD3 und gleichzeitig CD14 positiven Zellen auf, wenngleich keine Signifikanz vorlag. Eine 1999 veröffentlichte HIV-Studie konnte ähnliche Zellen nachweisen [52]. Da durch das HI-Virus ebenfalls eine progrediente, chronische Erkrankung vermittelt wird, sollten weitere Studien folgen und auch die Zellzahl bei Gesunden bestimmt werden. Möglicherweise eignet sich das Vorkommen dieser Zellpopulation sogar als prädiktiver Marker.

4.3 NK- und NKT-Zellen

Wie die Monozyten sind auch die natürlichen Killerzellen als Teil des angeborenen Immunsystems in der Lage, pathogene Zellen zu erkennen und abzutöten. In einer Longitudinalstudie mit transgenen Mäusen und peritonealen Leukozyten ließen sich weit vor den ersten Symptomen einer Alzheimer-Demenz numerische und zytotoxische Änderungen der NK-Zellen feststellen, sodass die natürlichen Killerzellen als periphere Marker im vorklinischen Stadium diskutiert werden [83]. Im Gegensatz dazu wurde im Rahmen einer

2007 veröffentlichten Arbeit von Richartz-Salzbürger et al. keine Änderung der CD16 und CD56 positiven NK-Zellen bei den 43 untersuchten Alzheimer-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe detektiert [116]. Somit liegt eine konträre Studienlage vor.

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass bei der in dieser Arbeit vorgestellten Liquorstudie bei allen Demenzen, außer der Lewy-Körper assoziierten Demenz, signifikante Erhöhungen der NK-Zellzahl belegt wurden. Insbesondere bei der Alzheimer-Demenz zeigte sich ein äußerst deutliches Ergebnis mit vermehrtem NK-Zellanteil in allen Stadien, inklusive MCI. Besonders hoch war der Zellanteil bei der moderaten Alzheimer-Demenz und fiel mit weiterer Krankheitsprogredienz wieder leicht ab. Somit muss geschlussfolgert werden, dass bei der Alzheimer-Demenz sehr wohl ein entzündliches Geschehen vorliegt, das unter anderem mit einer erhöhten Zahl der natürlichen Killerzellen einhergeht.

Eine mögliche Ursache für den Anstieg bei MCI bis zur moderaten Alzheimer-Demenz ist eine zunehmend gestörte Funktion, welche die NK-Zellen reaktiv steigen und migrieren lässt. Bei Alzheimer-Dementen konnte in der Vergangenheit eine signifikant niedrigere Zellaktivität festgestellt werden. Dabei scheint die Ursache tatsächlich bei den Zellen selbst zu liegen, denn eine entsprechende Aktivitätssteigerung ließ sich weder durch Interleukin-2 noch Interferon induzieren [8]. Warum jedoch im schweren Alzheimerstadium die Zellzahl sinkt, kann nicht abschließend geklärt werden.

In dieser Studie korreliert die Zahl der NK-Zellen positiv mit dem phosphorylierten Tau, wobei Tau von untergehenden Neuronen freigesetzt wird. Das phosphorylierte Tau nimmt bei einer Alzheimerprogression im schweren Stadium womöglich durch die verminderte Zahl der noch vorhandenen Neuronen ab. Da die NK-Zellen auf Grund ihrer zytotoxischen Aktivität an der Apoptose beteiligt sind, kann die im schweren Alzheimerstadium regrediente noch vorhandene Neuronenzahl und der damit verbundene abnehmende Zelltod eine Erklärung für die abnehmende Zahl der NK-Zellen sein. Eine weitere Möglichkeit kann ein reduzierter Stoffwechsel sein, denn eine Verminderung der Glykolyse kann die Interferon-Produktion hemmen. Dieses Interferon ist allerdings für immunregulatorische Prozesse der NK-Zellen verantwortlich [33]. Bekannt ist ferner, dass durch Amyloid- und Tauablagerungen die Mitochondrien gestört werden, sodass Radikale freigesetzt werden, welche die Enzyme der Glykolyse schädigen [23]. So kann zusammengefasst werden, dass die zunehmende Anhäufung von Tau und Amyloidplaques den Energiestoffwechsel und die Glykolyse der NK-Zellen hemmen, was vermutlich zu einer verminderten Zellzahl führt.

Ganz ähnliche Beobachtungen wie bei den NK-Zellen, konnten auch bei den natürlichen Killer-T-Zellen gemacht werden. Ihr Anteil war sowohl bei der Vaskulären, als auch bei der Alzheimer-Demenz signifikant erhöht. Dabei muss konstatiert werden, dass bis zum Stadium

der moderaten Alzheimer-Demenz die Zahl kontinuierlich steigt und bei schwerer Alzheimer-Erkrankung wieder leicht abfällt. Auch bei einer Frontotemporalen Demenz muss von einem entzündlichen Geschehen ausgegangen werden, da der Anteil der natürlichen Killer-T-Zellen erhöht war, wenngleich in dieser Liquorstudie nicht signifikant.

Eine Ausnahme bildet hingegen die Lewy-Körper-Demenz, da diese im Experiment weder mit einer Erhöhung der NK-, noch der NKT-Zellen einherging. Es sollte angemerkt werden, dass in Zusammenhang mit der Parkinson-Demenz eine Neuroinflammation zumindest mit Mikrogliaaktivierung bereits nachgewiesen werden konnte [39].

Nachdem mit den Monozyten und NK-Zellen Änderungen des angeborenen Immunsystems erläutert wurden, soll nachfolgend der Fokus auf das erworbene Immunsystem mit den Lymphozyten gesetzt werden.

4.4 B-Zellen

Neben Monozyten übernehmen auch B-Zellen eine antigenpräsentierende Funktion. Ihre Hauptaufgabe besteht jedoch in der Antikörperproduktion. Dies wird insbesondere im fortgeschrittenen Lebensalter deutlich. Bei älteren Patienten ist nicht nur die absolute Zahl der B-Zellen vermindert, sondern es sinkt auch die Antikörperproduktion nach einer Impfung, wie in einer Übersichtsarbeit von Frasca und Blomberg zusammengefasst wurde [42]. In der Folge werden die Patienten anfälliger für Infektionen. Doch nicht nur bei infektiösen Geschehen, sondern auch chronisch entzündlichen Prozessen sind die B-Lymphozyten beteiligt.

In einer prospektiv angelegten Studie von Kuenz und ihren Kollegen konnte gezeigt werden, dass reife B-Zellen und Blasten bei Patienten mit Multipler Sklerose in der inflammatorischen Frühphase im Liquor cerebrospinalis erhöht waren [67]. Diese Beobachtung der B-Lymphozyten als frühe Entzündungsmarker geht mit den Ergebnissen dieser Liquorstudie konform, wenn die B-Zellzahl und die Progression bei MCI und der Alzheimer-Demenz in Zusammenhang gebracht werden. Das höchste Zellniveau wurde bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment nachgewiesen, der Frühform einer kognitiven Einschränkung. Bei weiterem Fortschreiten nahm die Zellzahl dann über die frühe und milde Alzheimer-Erkrankung langsam ab und erreichte im Stadium der ausgeprägt schweren Alzheimer-Demenz das niedrigste Zellniveau, welches allerdings noch über dem der Kontrollgruppe lag. Da sowohl die multiple Sklerose, als auch die Alzheimer-Demenz chronisch progrediente Erkrankungen darstellen, die mit einem entzündlichen Geschehen in Verbindung gebracht werden, scheinen diese Parallelen logisch und könnten eine Rolle in der Früherkennung und .behandlung der Alzheimer-Demenz spielen. Beispielsweise hat sich Natalizumab, als

Antikörper gegen eine Kette des Adhäsionsmolekül VLA-4, bei der Therapie der Multiplen Sklerose bewährt. Periphere B-Zellen besitzen das Adhäsionsmolekül und mit Hilfe dieses Wirkstoffs kann ihr Übertritt ins zentrale Nervensystem verhindert werden [17, 111].

B-Lymphozyten haben ferner bei der Demenz nach einem Schlaganfall Bedeutung. Es wurde in einem Mausmodell gezeigt, dass B-Zellen in benachbartes Infarktgewebe einwandern. Sieben Wochen nach dem Apoplex ließ sich dann eine merkliche Zellzahl verzeichnen [34]. Ähnlichkeiten ergeben sich bei der Vaskulären Demenz, denn auch hier werden, wie bei einem Apoplex, durch Hypoxie Läsionen verursacht. In der Folge steigt die durchschnittliche B-Zellzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe an, auch wenn kein signifikantes Ergebnis in dieser Liquorstudie erreicht wurde.

Wenn man davon ausgeht, dass durch B-Lymphozyten bei der Demenz weitere immunologische Prozesse induziert werden, so könnten diese Zellen ein neues Therapiekonzept begründen. Bei der rheumatoiden Arthritis ist es bereits gelungen, CD20 positive B-Lymphozyten mittels markiertem Rituximab und der Positronen-Emissions-Tomographie darzustellen [34, 149]. Gegebenenfalls könnte es auch bei Patienten mit Vaskulärer und früher Alzheimer-Demenz sinnvoll sein, B-Zellen zu detektieren und bei einem Nachweis eine entsprechende Therapie zum Beispiel mit dem Anti-CD20-Rituximab oder dem bereits erwähnten Natalizumab zu beginnen, um entzündliche Prozesse im Hirn zu begrenzen. Inwieweit dies gelingen kann, müssten weitere Forschungen zeigen.

Im Mausmodell konnten nach einem Schlaganfall neben den B-Zellen auch T-Lymphozyten nachgewiesen werden, welche einen Ring um die B-Zellen formen [34]. Somit erscheint logisch, dass generell bei degenerativen Prozessen im Rahmen einer Demenz sowohl B-, als auch T-Lymphozyten entscheidend an entzündlichen Prozessen beteiligt sind.

4.5 T-Zellen

In einer früheren Studie von Busse und Kollegen wurde gezeigt, dass VGF, ein Neuropeptid, im Blut und Liquor cerebrospinalis von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer erhöht ist. Dabei wurde nachgewiesen, dass VGF in peripheren T-Zellen exprimiert wird und mit der Zytokinsekretion sowie dem Überleben der T-Lymphozyten korreliert [22]. Somit ergibt sich der Verdacht, dass demente Patienten im Liquor cerebrospinalis eine erhöhte T-Zellzahl aufweisen könnten.

Die T-Lymphozyten gehören zum erworbenen Immunsystem und sollen einer spezifischen Immunantwort dienen. In dieser Liquorstudie war der Anteil der T-Lymphozyten bei allen Demenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings nicht erhöht, sondern reduziert (ohne Signifikanznachweis). Um weiter differenzieren zu können, ist es notwendig, den Anteil

aktivierter T-Zellen zu bestimmen. Bei Gesunden sollte der Liquor nichtaktivierte Lymphozyten [158] enthalten. Dementsprechend müsste bei immunologischen Prozessen im Rahmen einer Demenz ein erhöhter Anteil aktivierter Zellen auffallen. Direkt nach einer Aktivierung sind die Zellen CD69 positiv [135]. Tatsächlich ließen sich bei allen Demenzen Erhöhungen der aktivierten T-Zellen im Liquor cerebrospinalis, wenn auch keine Signifikanzen, detektieren.

Eine andere Forschungsgruppe hatte in der Vergangenheit den Marker HLA-DR zur Aktivierungskennzeichnung genutzt und von einem Anstieg der aktivierten HLA-DR positiven CD4 Zellen im peripheren Blut bei Patienten mit milder Alzheimer-Demenz berichtet. Ebenso ließ sich im untersuchten Liquormaterial eine leichte Erhöhung des Zellanteils bei Patienten mit MCI und milder Alzheimer-Erkrankung nachweisen [77].

Eine signifikante Erhöhung der T-Zellen mit HLA-DR konnte in der Liquorstudie dieser Arbeit mit Einbeziehung von 190 Probanden nur bei der Lewy-Körper assoziierten Demenz offenbart werden.

Eine mögliche Ursache für den mangelnden HLA-DR-Nachweis muss nicht unbedingt eine fehlende Zellaktivierung sein, da eine spezielle Subpopulation der T-Zellen existiert. Ein 2016 veröffentlichter Artikel gibt den Hinweis, dass diese Untergruppe der T-Lymphozyten mit dem Marker CD20 kein HLA-DR ausbildet, obwohl sie mehr Zytokine ausschüttet. Gleichwohl wird der Anteil dieser T-Zellen mit nur 3-5% aller T-Lymphozyten im Blut beschrieben [130]. Ob solche CD20 positiven, HLA-DR negativen Zellen mit vermehrter Zytokinsekretion auch im Liquor cerebrospinalis detektiert werden können, müssten künftige Forschungsarbeiten eruieren.

Den oben vorgestellten Ergebnissen zufolge würde man annehmen, dass T-Lymphozyten beim dementiellen entzündlichen Geschehen eine untergeordnete Rolle spielen, da nur die Lewy-Körper-Demenz mit einer vermehrten T-Zell-Aktivierung einhergeht. Um diese These weiter zu prüfen, ist es sinnvoll, die CD4 und CD8 positiven T-Zellen zu differenzieren.

Bei Patienten mit Morbus Alzheimer konnte in der Vergangenheit ein leichter Anstieg der CD4 positiven Zellen im Blut ausgemacht werden [116]. Diese Beobachtung lässt sich anhand der umfassenden Studienergebnisse dieser Liquoruntersuchung nicht bestätigen. Mithilfe von CD45RA und .RO ist es möglich, naive von Gedächtnis-T-Helferzellen zu unterscheiden. Die naiven Zellen (unabhängig vom Chemokinrezeptorstatus) waren bei der Alzheimer-, Frontotemporalen und Vaskulären Demenz tatsächlich erhöht, wobei keine Signifikanzen gefunden werden konnten. Konträr ist es bei der Lewy-Körper-Demenz, da der Anteil naiver CD4 positiver Zellen sogar unter dem der Kontrollgruppe lag. Hierbei scheinen sich Gemeinsamkeiten zwischen der Lewy-Körper-Demenz und der Parkinsonerkrankung zu

ergeben, denn bei Parkinson-Patienten ist die Zahl der CD4 positiven naiven Zellen im Blut ebenso vermindert [24, 12].

Bei den aktivierten CD4 positiven Zellen offenbarten sich hingegen signifikante Reduzierungen bei der Alzheimer- und Vaskulären Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders niedrig war in dieser Liquorstudie der Zellanteil bei Patienten mit mild ausgeprägtem Morbus Alzheimer.

Eine exakte Unterscheidung der Zellen gelingt mithilfe des Chemokinrezeptors CCR7. Naive CD4 Zellen ohne diesen Rezeptor stellen die T-Helferzellen dar, deren Aufgaben vor allem die Antigenerkennung und Zytokinausschüttung (zum Beispiel Interleukin-2, 4, 6 oder 10) sind. Eine signifikante Erhöhung der Zellzahl bei der Alzheimer-Demenz mit besonders hoher Zellzahl bei Patienten im milden Krankheitsstadium geht mit den Ergebnissen einer 2008 veröffentlichten Studie konform. Dabei wurden die Zytokin-Serumspiegel von Patienten mit Alzheimer- und Vaskulärer Demenz untersucht und eine Erhöhung von Interleukin-6 und 10 festgestellt. Rückschlüsse auf den Krankheitsschweregrad ließen sich allerdings nicht ziehen [6], was zur Beobachtung in diesem Liquorexperiment mit der maximalen Zellzahl im mittleren Alzheimerstadium passt.

Ferner fiel in dieser Arbeit ein gerade bei der Lewy-Körper assoziierten Demenz besonders niedriger Anteil der CD4/CD45RA/CCR7 positiven naiven T-Zellen und zentralen Gedächtniszellen auf. Da diese befähigt sind, in Lymphknoten einzuwandern [36], muss angenommen werden, dass lymphknotenunabhängige immunologische Prozesse im Vordergrund stehen.

Tatsächlich war der Anteil von CD4 Effektorgedächtniszellen bei allen Demenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Frühere Forschungsergebnisse legten bei gesunden älteren Probanden einen Zusammenhang zwischen der Effektorgedächtniszellzahl und der Kognition offen. So ist eine geringe Zellzahl mit einer besseren kognitiven Funktion vergesellschaftet. Gleichzeitig wurde entdeckt, dass eine hohe Anzahl naiver CD8 positiver T- Zellen mit einer besseren Kognition in Verbindung gebracht wird. [132]

Dieses Ergebnis lässt sich bei dieser Liquoruntersuchung von Dementen nicht stützen. Der Anteil der CD45RA und CD8 positiven Zellen mit CCR7-Rezeptor war bei allen Demenzformen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht . außer der Lewy-Körper-Demenz. Ein weiteres Paradoxon konnte bei naiven CD8 T-Lymphozyten ohne den CCR7-Rezeptor detektiert werden. Diese Zellen waren bei allen Demenzen erhöht, mit besonderer Signifikanz vom Mild Cognitive Impairment bis zur moderaten Alzheimer-Demenz reichend. Dies scheint insofern interessant, als dass die Zahl naiver CD8 positiver Zellen im Alter in einer früheren Publikation als abnehmend beschrieben wurde [126].

Dass der Anteil der zytotoxischen T-Zellen, verglichen mit den Nicht-Dementen, im Rahmen einer Neuroinflammation erhöht ist, verwundert nicht. Diese zytotoxischen T-Zellen sind in der Lage, pathogenes Material zu eliminieren. Sie kommen in ihrer Funktion den Makrophagen nahe, weshalb es nicht überrascht, dass sich die Häufigkeitsverteilung von Monozyten und den zytotoxischen CD8 positiven Zellen gerade bei Morbus Alzheimer ähnelt. Es müsste abschließend geklärt werden, ob sich diese Zellpopulation eignet, um in der Demenzfrühdagnostik eingesetzt zu werden.

Ebenso waren in der Liquorstudie die CD8 positiven Effektorgedächtniszellen angestiegen, wobei sich eine deutliche Erhöhung bei der Frontotemporalen und milden Alzheimer-Demenz messen ließ. Diese Beobachtung deckt sich mit den Blutergebnissen einer in Kanada durchgeführten Studie zur milden Alzheimer-Demenz. Auch dort war im Vergleich zur jungen Kontrollgruppe bei Alzheimer-Dementen der Anteil von CD8 Effektorgedächtniszellen erhöht [68].

Abschließend muss konstatiert werden, dass es bei Untersuchungen keinesfalls ausreicht, nur die Gesamtzahl der T-Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis zu bestimmen, da erst durch Aktivierungsmarker oder den Chemokinrezeptor CCR7 signifikante Unterschiede der Zellen und ihrer anteiligen Häufigkeit im Vergleich zur nicht-dementen Kontrollgruppe erfasst werden können.

Die Liquorstudie hat Änderungen im Verteilungsmuster immunologischer Zellen bei Dementen offengelegt. Daher müssen immunologische Prozesse bei der Diagnostik und möglicherweise auch Therapie von Demenzen Beachtung finden.

4.6 Ausblick

Eine Langzeitbehandlung mit nicht-steroidalen antirheumatischen Medikamenten, die entzündungshemmend wirken, minimiert bekanntermaßen das Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken [141].

Nicht auszuschließen ist eine Interdependenz mit Infektionen. Zumindest in Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz konnte bei einem Mausexperiment gezeigt werden, dass eine periphere Infektion mit *Bordetella pertussis* zu einer vermehrten Amyloidablagerung führt [86]. Möglicherweise sind diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar. Eine funktionelle Beeinträchtigung des Immunsystems im Alter gilt jedenfalls als gesichert, sodass insbesondere Pneumonien, Harnwegs- und Haut-/Weichteilinfektionen vermehrt auftreten [72]. Durch solche peripheren Infektionen könnte eine Exazerbation der Demenz ausgelöst werden.

Bekannt ist ferner, dass aktivierte Mikroglia zu einer Sekretion von Zyto- und Chemokinen führt, sodass im Blut zirkulierende Lymphozyten angezogen werden und migrieren [88, 115]. Andererseits gilt als bewiesen, dass aktivierte T-Zellen Interferon- produzieren, das wiederum die Glia aktiviert und zu einem Fortschreiten des entzündlichen Prozesses führt [86]. Somit scheint ein Circulus vitiosus zu entstehen, bei dem immer mehr Immunzellen involviert werden. Gerade der Mikroglia wird durch die Phagozytose von Aggregaten bei der Alzheimer-Demenz eine wichtige Funktion zugeschrieben [29]. Die Frage, welche nicht abschließend geklärt werden kann, ist daher, bis zu welchem Grad eine Immunantwort die weitere Krankheitsprogredienz einer Demenz verhindern beziehungsweise verlangsamen kann und inwieweit ein fortschreitender Entzündungsprozess zum Krankheitsprogress führt.

Zusammengefasst scheinen Demenzen mit einem Anstieg der Monozyten im Liquor cerebrospinalis und einer Erhöhung der aktivierten T-Lymphozyten einherzugehen. Auch andere Autoren wiesen in der Vergangenheit, beispielsweise bei Lewy-Körper-Dementen, auf eine verstärkte Mikrogliaaktivität und Zytokinfreisetzung bei entsprechenden T-Zellen hin [142]. In dieser Liquorstudie ließen sich die signifikantesten Ergebnisse für die Alzheimer-Demenz erzielen, jedoch mit deutlichem Abfall der Monozytenzahl im weit fortgeschrittenen Stadium. Möglicherweise kann diese Monozyten-Verminderung mit den T-Lymphozyten in Zusammenhang gebracht werden. Die T-Helferzellen Th2 hemmen über ihre Interleukin-10-Produktion nicht nur die Th1-Zellen, sondern auch die Monozyten sowie die proinflammatorische Zytokinausschüttung. Außerdem konnte eine Interleukin-10-Produktion unter anderem von Makrophagen selbst nachgewiesen werden, wie im umfangreichen Review von Moore et al. zusammengefasst wurde [91]. Interleukin-10 ist demnach als antientzündlich einzustufen, um eine übersteigerte Immunantwort zu hemmen. Eine nachweislich hohe CD4 Effektor-T-Zellzahl, kombiniert mit einem Makrophagenanstieg bei der milden und moderaten Alzheimer-Demenz und der dadurch bedingten Interleukin-10 Produktion, könnte antientzündlich wirken, die Mikrogliaaktivität hemmen und zur Exazerbation führen. Ein Ansatz für weitere Forschungen und Therapiemöglichkeiten könnte gegebenenfalls die Funktionsverbesserung der Mikroglia darstellen.

Eine andere Therapieoption könnten eventuell Vitaminsubstitutionen sein, denn die Hyperhomocysteinämie sowie niedrige Blutkonzentrationen von Folsäure, Vitamin B6 und B12 wurden bereits als Risikofaktoren für die Alzheimer-Erkrankung und eine Vaskuläre Demenz ausgemacht, wie in der Publikation von Smith et al. zusammengefasst wurde [136]. Es gelang zudem der Nachweis, dass Homocystein in neuronalen Zellen toxisch wirkt. In einer experimentellen Arbeit konnte demonstriert werden, dass das Homocystein sowohl mit der Glutamat-, als auch der Glycin-bindenden Seite des NMDA-Rezeptors interagieren kann. In der Folge kam es bei hohen Homocysteinwerten zu einem Calciumeinstrom und der

Bildung von Sauerstoffradikalen [73]. Auch in Lymphozyten konnten durch eine NMDA-Aktivierung das intrazelluläre Calcium und die Radikalbildung verstärkt werden [14].

Mittels Vitaminsubstitutionen könnten die hohen Homocysteinlevel gesenkt werden, denn sowohl Vitamin B6, B12, als auch Folsäure sind als Kofaktoren im Homocysteinstoffwechsel bekannt [89]. Weitere Studien sollten folgen um zu klären, ob und inwieweit Vitaminsubstitutionen die Inzidenz und den Progress von Demenzen begrenzen können.

Die Liquorstudie hat insgesamt deutlich zum Ausdruck gebracht, dass signifikante Änderungen bei der Verteilung von immunkompetenten Zellen im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind. Andere Forschungsarbeiten lieferten zudem den Beweis, dass der Anteil von T-Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis gegenüber dem peripheren Blut bei Alzheimer-Patienten im Schnitt erhöht ist [77]. Vielleicht könnte diese Tatsache in der Diagnosestellung einen Vorteil bringen, da durch eine spezifische Liquoruntersuchung gezielt lokale, entzündlich-degenerative Prozesse nachgewiesen werden und die höheren Zellzahlen im Hirnwasser eher beweisführend für die Diagnose und die Krankheitstendenz sein können. Ein Anstieg von immunkompetenten Zellen im peripheren Blut gibt indes keinen Aufschluss über den Ort der Entzündung, sodass andere infektiöse Geschehen das Ergebnis verfälschen könnten.

Außerdem sollten sowohl die Blut-Liquor-Schranke, als auch die Blut-Hirn-Schranke in den Fokus rücken. Die Migration von Immunzellen wird mit einer erhöhten Permeabilität dieser Schranken in Verbindung gebracht. Unklar bleibt jedoch, ob diese Permeabilität bereits vorbestehend ist und inwieweit sie sich im Verlauf verstärkt, sodass zum Beispiel Monozyten vermehrt zum Ort der Entzündung einwandern können. In der Liquorstudie wurde mithilfe des Albuminquotienten ein Augenmerk auf die Blut-Liquor-Schranke gelegt. Interessant wäre zusätzlich die Evaluation der Blut-Hirn-Schranke. Beispielsweise könnte eine recht exakte dynamische Messung der Permeabilität mittels Kontrastmittel-MRT gelingen. Eine veröffentlichte Arbeit offenbarte eine gute quantitative Messung mittels Gadolinium-I-Diethylentriaminpentaessigsäure [144]. Sollte sich tatsächlich eine verstärkte Durchlässigkeit nachweisen lassen, so könnte man sich diese gegebenenfalls bei der Pharmakotherapie zu Nutze machen. Indem immunmodulatorische Arzneien an lipophile Moleküle gebunden werden, könnte die Schranke rasch und effizient überwunden werden, der Stoff ins Gehirn und schließlich in den Liquor cerebrospinalis gelangen, sodass immunologische Prozesse direkt und lokal behandelt werden und das übrige Immunsystem weniger beeinflusst wird.

4.7 Limitierungen der Studie

Auch wenn eine Untersuchung des Liquors exaktere Ergebnisse als die Blutuntersuchung verspricht, so muss konstatiert werden, dass die Lumbalpunktion ein komplexerer Eingriff als die periphere Blutabnahme ist. Bevor der Liquor cerebrospinalis überhaupt entnommen werden kann, müssen Kontraindikationen wie eine eingeschränkte Blutgerinnung oder ein erhöhter Hirndruck ausgeschlossen werden. Dementsprechend kann eine Diagnostik des Hirnwassers nicht bei jedem Patienten mit Demenzverdacht durchgeführt werden.

Mit insgesamt 190 untersuchten Patienten ist die Studienkohorte umfassend, allerdings konnten bei der Lewy-Körper-Demenz nur vier Patienten akquiriert werden, sodass es das Ziel weiterer Forschungsprojekte sein sollte, die Probandenzahl zu erhöhen. Außerdem dürfte interessant sein, wie sich die Anteile immunologischer Zellen unter medikamentöser Therapie ändern. Dabei könnten nicht nur alt bewährte Präparate wie Galantamin oder Rivastigmin, sondern auch Vitaminsubstitutionen zum Einsatz kommen.

Bei der Alzheimer-Demenz wurden im Rahmen dieser Arbeit in den jeweiligen Krankheitsstadien unterschiedliche Anteile der Zellpopulationen nachgewiesen. Aufschlussreich wäre eine solche Differenzierung auch bei anderen Demenzen, um zu detektieren, inwieweit der Krankheitsprogress mit den Immunzellen einhergeht. Generell muss jedoch beachtet werden, dass die Einteilung in Stadien im klinischen Alltag herausfordernd ist. In dieser Studie wurde maßgeblich der Mini-Mental-Status-Test angewandt, welcher aber eine Compliance des Patienten voraussetzt. Im Zweifel ist ein verfälschtes Ergebnis nicht auszuschließen.

Bisherige Therapieoptionen und Forschungen, die sich beispielsweise auf die Clearance der Amyloidplaques stützen, brachten keinen zufriedenstellenden Durchbruch, sodass ein Anhaltspunkt das entzündliche Geschehen im Rahmen von Demenzen sein könnte.

Des Weiteren muss die stille Neuroinflammation weiter erforscht werden, um prädiktive Marker auszumachen und bei der Diagnosestellung und Patientenbetreuung zu nutzen. Eine frühzeitige Diagnostik vor Symptomanifestationen sollte das Ziel sein, um beim Patienten ein Bewusstsein zu schaffen und Risikofaktoren (zum Beispiel Nikotinabusus und kardiovaskuläre Erkrankungen) zu minimieren und einen Krankheitsprogress zu verlangsamen.

Inwieweit die entzündlichen Prozesse Ursache oder Konsequenz für die kognitive Verschlechterung im Rahmen einer Demenz sind, kann nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Forschungsarbeit.

5 Zusammenfassung

Demenzen beschäftigen die Wissenschaft seit geraumer Zeit. In jüngster Vergangenheit wurde im Krankheitsprozess und . progress das Augenmerk auf entzündliche Geschehen mit dem Nachweis von Immunzellen gelegt. Unklar ist dabei bisher, inwieweit und ob immunologische Prozesse eine Exazerbation aufhalten oder herbeiführen.

Im Rahmen dieser in der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführten Studie wurde nach Immunfluoreszenz-Färbung gezeigt, dass der Anteil immunkompetenter Zellen im Liquor cerebrospinalis tatsächlich signifikant im Vergleich zu einer nicht dementen Kontrollgruppe verändert ist. Insgesamt wurden dabei die Frontotemporale, Vaskuläre und Lewy-Körper-Demenz sowie Morbus Alzheimer mit Patienten im milden, moderaten, fortgeschrittenen Stadium und der Vorstufe Mild Cognitive Impairment untersucht.

Dabei demonstrierte sich eine signifikante Erhöhung der CD14 positiven Monozyten bei der Alzheimer-Demenz, insbesondere im mittleren und moderaten Stadium, wobei der Zellanteil bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium merklich abfiel. Zudem wurden als Teil des angeborenen Immunsystems die natürlichen Killerzellen untersucht, deren Anteil im Liquor cerebrospinalis sowohl bei der Alzheimer-, als auch der Frontotemporalen und Vaskulären Demenz signifikant erhöht war. Ganz ähnlich wie bei den natürlichen Killerzellen zeigte sich auch das Verteilungsmuster der natürlichen Killer-T-Zellen, die, als spezielle Subgruppe der T-Lymphozyten, pathologische Zellen vernichten.

Um der Komplexität des erworbenen Immunsystems gerecht zu werden, wurden die Lymphozyten umfassend untersucht. Bei den B-Lymphozyten konnten keine signifikanten Unterschiede in der quantitativen Verteilung nachgewiesen werden, sodass der Fokus auf die T-Zellen gelegt wurde. Der Gesamtanteil der CD3 positiven T-Lymphozyten bei den einzelnen Demenzgruppen unterschied sich nicht wesentlich von der Kontrollgruppe. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung ließ sich zudem weder bei den CD4 noch CD8 positiven naiven Lymphozyten nachweisen. Die zentralen Gedächtniszellen, welche sich durch CD45RO sowie den Chemokinrezeptor CCR7 auszeichnen, waren indes bei allen Demenzen verringert. Zudem war die Zellpopulation der Effektorgedächtniszellen bei allen Demenzen erhöht, wobei Signifikanzen bei der Alzheimer-Demenz und Frontotemporalen Demenz auffielen. Zuletzt wurden im Rahmen dieser Studie die Effektorzellen bestimmt. Hierbei fiel eine signifikante Erhöhung der zytotoxischen T-Zellen, vom Mild Cognitive Impairment bis zur moderaten Demenz reichend, auf. Ebenso war der Anteil der T-Helferzellen signifikant beim Morbus Alzheimer erhöht.

6 Literaturverzeichnis

1. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia (2012) : the journal of the Alzheimer's Association* 8(2): 131. 168. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.001
2. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M et al (2007) Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 24(6): 457. 463. doi: 10.1159/000110738
3. Agüero-Torres H, Strauss E von, Viitanen M et al (2001) Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Journal of clinical epidemiology* 54(8): 795. 801
4. Alzheimer`s Disease International World Alzheimer's report 2018
5. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G et al (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 57(8): 897. 902. doi: 10.1136/jnnp.57.8.897
6. Angelopoulos P, Agouridaki H, Vaiopoulos H et al (2008) Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia. *The International journal of neuroscience* 118(12): 1659. 1672. doi: 10.1080/00207450701392068
7. Appell J, Kertesz A, Fisman M (1982) A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain and language* 17(1): 73. 91
8. Araga S, Kagimoto H, Funamoto K et al (1991) Reduced natural killer cell activity in patients with dementia of the Alzheimer type. *Acta neurologica Scandinavica* 84(3): 259. 263
9. Auning E, Rongve A, Fladby T et al (2011) Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 32(3): 202. 208. doi: 10.1159/000333072
10. Barnes DE, Yaffe K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet. Neurology* 10(9): 819. 828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
11. Barthlen W, Miethke T, Bartels H et al (1994) Prognostische Aussagekraft der Monozyten HLA-DR Antigen Expression bei abdominalchirurgischen Patienten. In: Beger HG (ed) *Chirurgisches Forum* 4. Für experimentelle und klinische Forschung. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l., pp 265. 270
12. Bas J, Calopa M, Mestre M et al (2001) Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *Journal of neuroimmunology* 113(1): 146. 152
13. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al (2017) Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 13(4): 406. 418. doi: 10.1016/j.jalz.2016.07.152

14. Boldyrev AA, Kazey VI, Leinsoo TA et al (2004) Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. *Biochemical and biophysical research communications* 324(1): 133. 139. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.019
15. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* 82(4): 239. 259
16. Bradley LM, Dalton DK, Croft M (1996) A direct role for IFN-gamma in regulation of Th1 cell development. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 157(4): 1350. 1358
17. Braley TJ, Segal BM (2013) B-cell targeting agents in the treatment of multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology* 15(3): 259. 269. doi: 10.1007/s11940-013-0232-y
18. Bromley SK, Thomas SY, Luster AD (2005) Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics. *Nature immunology* 6(9): 895. 901. doi: 10.1038/ni1240
19. Brooks AG, Boyington JC, Sun PD (2000) Natural killer cell recognition of HLA class I molecules. *Reviews in immunogenetics* 2(3): 433. 448
20. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T et al (2006) CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 129(Pt 11): 3035. 3041. doi: 10.1093/brain/awl269
21. Busse M, Kunschmann R, Dobrowolny H et al (2018) Dysfunction of the blood-cerebrospinal fluid-barrier and N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in dementias. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 268(5): 483. 492. doi: 10.1007/s00406-017-0768-z
22. Busse S, Steiner J, Glorius S et al (2015) VGF expression by T lymphocytes in patients with Alzheimer's disease. *Oncotarget* 6(17): 14843. 14851. doi: 10.18632/oncotarget.3569
23. Butterfield DA, Halliwell B (2019) Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature reviews. Neuroscience*. doi: 10.1038/s41583-019-0132-6
24. Calopa M, Bas J, Callén A et al (2010) Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients. *Neurobiology of disease* 38(1): 1. 7. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.017
25. Chahine LM, Rebeiz T, Rebeiz JJ et al (2014) Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurology. Clinical practice* 4(4): 304. 312. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000026
26. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M et al (2016) Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes care* 39(2): 300. 307. doi: 10.2337/dc15-1588
27. Choubey V, Safiulina D, Vaarmann A et al (2011) Mutant A53T alpha-synuclein induces neuronal death by increasing mitochondrial autophagy. *The Journal of biological chemistry* 286(12): 10814. 10824. doi: 10.1074/jbc.M110.132514
28. Chow VW, Mattson MP, Wong PC et al (2010) An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular medicine* 12(1): 1. 12. doi: 10.1007/s12017-009-8104-z

29. Clayton KA, van Enoo AA, Ikezu T (2017) Alzheimer's Disease: The Role of Microglia in Brain Homeostasis and Proteopathy. *Frontiers in neuroscience* 11: 680. doi: 10.3389/fnins.2017.00680
30. DelaRosa O, Tarazona R, Casado JG et al (2002) Valpha24+ NKT cells are decreased in elderly humans. *Experimental gerontology* 37(2-3): 213. 217
31. Della David C, Hauptmann S, Scherping I et al (2005) Proteomic and functional analyses reveal a mitochondrial dysfunction in P301L tau transgenic mice. *The Journal of biological chemistry* 280(25): 23802. 23814. doi: 10.1074/jbc.M500356200
32. Devenney E, Vucic S, Hodges JR et al (2015) Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert review of neurotherapeutics* 15(5): 509. 522. doi: 10.1586/14737175.2015.1034108
33. Donnelly RP, Loftus RM, Keating SE et al (2014) mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 193(9): 4477. 4484. doi: 10.4049/jimmunol.1401558
34. Doyle KP, Quach LN, Solé M et al (2015) B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35(5): 2133. 2145. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015
35. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A et al (2015) Cerebrospinal fluid amyloid- 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimer's research & therapy* 7(1): 30. doi: 10.1186/s13195-015-0114-5
36. Ebert LM, Schaerli P, Moser B (2005) Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *Molecular immunology* 42(7): 799. 809. doi: 10.1016/j.molimm.2004.06.040
37. Effros RB (2005) Roy Walford and the immunologic theory of aging. *Immunity & ageing : I & A* 2(1): 7. doi: 10.1186/1742-4933-2-7
38. Egerton M, Scollay R, Shortman K (1990) Kinetics of mature T-cell development in the thymus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(7): 2579. 2582
39. Fan Z, Aman Y, Ahmed I et al (2015) Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 11(6): 608-21.e7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.016
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12(3): 189. 198
41. Forthal DN, Landucci G, Phan TB et al (2005) Interactions between natural killer cells and antibody Fc result in enhanced antibody neutralization of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of virology* 79(4): 2042. 2049. doi: 10.1128/JVI.79.4.2042-2049.2005
42. Frasca D, Blomberg BB (2009) Effects of aging on B cell function. *Current opinion in immunology* 21(4): 425. 430. doi: 10.1016/j.coi.2009.06.001

43. Frasca D, Landin AM, Lechner SC et al (2008) Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 180(8): 5283. 5290. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5283
44. Gao Q, Gwee X, Feng L et al (2018) Mild Cognitive Impairment Reversion and Progression: Rates and Predictors in Community-Living Older Persons in the Singapore Longitudinal Ageing Studies Cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 8(2): 226. 237. doi: 10.1159/000488936
45. Gapin L (2008) The making of NKT cells. *Nature immunology* 9(9): 1009. 1011. doi: 10.1038/ni0908-1009
46. Geissmann F, Manz MG, Jung S et al (2010) Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* (New York, N.Y.) 327(5966): 656. 661. doi: 10.1126/science.1178331
47. Griffin WST, Liu L, Li Y et al (2006) Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *Journal of neuroinflammation* 3: 5. doi: 10.1186/1742-2094-3-5
48. Harding CV, Geuze HJ (1992) Class II MHC molecules are present in macrophage lysosomes and phagolysosomes that function in the phagocytic processing of *Listeria monocytogenes* for presentation to T cells. *The Journal of cell biology* 119(3): 531. 542
49. Hardy J, Allsop D (1991) Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences* 12(10): 383. 388
50. Haroutunian V, Serby M, Purohit DP et al (2000) Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. *Archives of neurology* 57(8): 1145. 1150
51. Hauptmann S, Scherping I, Dröse S et al (2009) Mitochondrial dysfunction: an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiology of aging* 30(10): 1574. 1586. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.005
52. Hladik F, Lentz G, Akridge RE et al (1999) Dendritic cell-T-cell interactions support coreceptor-independent human immunodeficiency virus type 1 transmission in the human genital tract. *Journal of virology* 73(7): 5833. 5842
53. Hodgkin PD, Lee JH, Lyons AB (1996) B cell differentiation and isotype switching is related to division cycle number. *The Journal of experimental medicine* 184(1): 277. 281
54. Holdorff B (2002) Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *Journal of the history of the neurosciences* 11(1): 19. 28. doi: 10.1076/jhin.11.1.19.9106
55. Hu WT, Parisi JE, Knopman DS et al (2007) Clinical features and survival of 3R and 4R tauopathies presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer disease and associated disorders* 21(4): S39-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815bf5e5
56. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F et al (2004) Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer disease and associated disorders* 18(1): 17. 21

57. Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD et al (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology* 132(Pt 5): 1355. 1365. doi: 10.1093/brain/awp062
58. Jacob J, Kelsoe G, Rajewsky K et al (1991) Intraclonal generation of antibody mutants in germinal centres. *Nature* 354(6352): 389. 392. doi: 10.1038/354389a0
59. Jankovic D, Kullberg MC, Hieny S et al (2002) In the absence of IL-12, CD4(+) T cell responses to intracellular pathogens fail to default to a Th2 pattern and are host protective in an IL-10(-/-) setting. *Immunity* 16(3): 429. 439
60. Jiang Y, Cui X, Cui C et al (2014) The function of CD3+CD56+ NKT-like cells in HIV-infected individuals. *BioMed research international* 2014: 863625. doi: 10.1155/2014/863625
61. Jin Y-L, Zhang H, Gao Y-Z et al (2015) Neuropsychiatric symptoms in patients with vascular dementia in mainland China. *Translational neuroscience* 6(1): 157. 161. doi: 10.1515/tnsci-2015-0015
62. Kaplan MH, Volanakis JE (1974) Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 112(6): 2135. 2147
63. Karenberg A (2001) Zur Frühgeschichte der Pickschen Erkrankung (Early history of Pick's disease). *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 69(11): 545. 550. doi: 10.1055/s-2001-18378
64. Karre K (2002) NK Cells, MHC Class I Molecules and the Missing Self. *Scand J Immunol* 55(3): 221. 228. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01053.x
65. Kitamura T, Kitamura M, Hino S et al (2012) Gender differences in clinical manifestations and outcomes among hospitalized patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of clinical psychiatry* 73(12): 1548. 1554. doi: 10.4088/JCP.11m07614
66. Kracker S, Radbruch A (2004) Immunoglobulin class switching: in vitro induction and analysis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 271: 149. 159. doi: 10.1385/1-59259-796-3:149
67. Kuenz B, Lutterotti A, Ehling R et al (2008) Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. *PloS one* 3(7): e2559. doi: 10.1371/journal.pone.0002559
68. Larbi A, Pawelec G, Witkowski JM et al (2009) Dramatic shifts in circulating CD4 but not CD8 T cell subsets in mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 17(1): 91. 103. doi: 10.3233/JAD-2009-1015

69. Lee J, Lee KJ, Kim H (2017) Gender differences in behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease. *Asian journal of psychiatry* 26: 124. 128. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.027
70. Lesné S, Ali C, Gabriel C et al (2005) NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25(41): 9367. 9377. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0849-05.2005
71. Leys D, Pasquier F, Parnetti L (1998) Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis* 28(3-4): 134. 150. doi: 10.1159/000022425
72. Liang SY, Mackowiak PA (2007) Infections in the elderly. *Clinics in geriatric medicine* 23(2): 441-56, viii. doi: 10.1016/j.cger.2007.01.010
73. Lipton SA, Kim WK, Choi YB et al (1997) Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(11): 5923. 5928. doi: 10.1073/pnas.94.11.5923
74. Liu G, Zhang C, Yin J et al (2009) alpha-Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. *Neuroscience letters* 454(3): 187. 192. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.056
75. Liu Y, Walter S, Stagi M et al (2005) LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. *Brain : a journal of neurology* 128(Pt 8): 1778. 1789. doi: 10.1093/brain/awh531
76. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54(11 Suppl 5): S4-9
77. Lueg G, Gross CC, Lohmann H et al (2015) Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 36(1): 81. 89. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.008
78. Lukaszewicz A-C, Griénay M, Resche-Rigon M et al (2009) Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Critical care medicine* 37(10): 2746. 2752. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ab858a
79. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH et al (2010) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica* 119(1): 1. 4. doi: 10.1007/s00401-009-0612-2
80. Maddur MS, Kaveri SV, Bayry J (2010) Basophils as antigen presenting cells. *Trends in immunology* 31(2): 45. 48. doi: 10.1016/j.it.2009.12.004
81. Malm T, Koistinaho M, Muona A et al (2010) The role and therapeutic potential of monocytic cells in Alzheimer's disease. *Glia* 58(8): 889. 900. doi: 10.1002/glia.20973

82. Maru i -Galesi S, Stephany DA, Longo DL et al (1988) Development of CD4-CD8+ cytotoxic T cells requires interactions with class I MHC determinants. *Nature* 333(6169): 180. 183. doi: 10.1038/333180a0
83. Maté I, Cruces J, Giménez-Llort L et al (2015) Function and redox state of peritoneal leukocytes as preclinical and prodromic markers in a longitudinal study of triple-transgenic mice for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 43(1): 213. 226. doi: 10.3233/JAD-140861
84. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V et al (2010) Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)* 330(6012): 1774. doi: 10.1126/science.1197623
85. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89(1): 88. 100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058
86. McManus RM, Higgins SC, Mills KHG et al (2014) Respiratory infection promotes T cell infiltration and amyloid- deposition in APP/PS1 mice. *Neurobiology of aging* 35(1): 109. 121. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.025
87. Mesulam MM (2001) Primary progressive aphasia. *Annals of neurology* 49(4): 425. 432
88. Mietelska-Porowska A, Wojda U (2017) T Lymphocytes and Inflammatory Mediators in the Interplay between Brain and Blood in Alzheimer's Disease: Potential Pools of New Biomarkers. *Journal of immunology research* 2017: 4626540. doi: 10.1155/2017/4626540
89. Miller AL (2003) The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 8(1): 7. 19
90. Moe, Vitiello, Larsen et al (1995) Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of sleep research* 4(1): 15. 20
91. Moore KW, Waal Malefyt R de, Coffman RL et al (2001) Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology* 19: 683. 765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
92. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M et al (2017) Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Frontiers in aging neuroscience* 9: 169. doi: 10.3389/fnagi.2017.00169
93. Mosconi L (2013) Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clinical and translational imaging* 1(4). doi: 10.1007/s40336-013-0026-y
94. Mrazek RE, Griffin WST (2007) Dementia with Lewy bodies: Definition, diagnosis, and pathogenic relationship to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment* 3(5): 619. 625

95. Nakamura K (2013) -Synuclein and mitochondria: partners in crime? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 10(3): 391. 399. doi: 10.1007/s13311-013-0182-9
96. Nath S, Goodwin J, Engelborghs Y et al (2011) Raised calcium promotes -synuclein aggregate formation. *Molecular and cellular neurosciences* 46(2): 516. 526. doi: 10.1016/j.mcn.2010.12.004
97. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51(6): 1546. 1554. doi: 10.1212/wnl.51.6.1546
98. (1984) Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. *Bulletin of the World Health Organization* 62(5): 809. 815
99. O'Callaghan P, Li J-P, Lannfelt L et al (2015) Microglial Heparan Sulfate Proteoglycans Facilitate the Cluster-of-Differentiation 14 (CD14)/Toll-like Receptor 4 (TLR4)-Dependent Inflammatory Response. *The Journal of biological chemistry* 290(24): 14904. 14914. doi: 10.1074/jbc.M114.634337
100. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F et al (1998) Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology* 147(6): 574. 580
101. Ott A, Slioter AJ, Hofman A et al (1998) Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet (London, England)* 351(9119): 1840. 1843
102. Pal S, Sanyal D, Biswas A et al (2013) Visual manifestations in Alzheimer's disease: a clinic-based study from India. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 28(6): 575. 582. doi: 10.1177/1533317513494448
103. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE et al (2010) Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 20(1): 175. 183. doi: 10.3233/JAD-2010-1352
104. Pandya SY, Lacritz LH, Weiner MF et al (2017) Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 43(3-4): 204. 214. doi: 10.1159/000456070
105. Parkin J, Cohen B (2001) An overview of the immune system. *Lancet (London, England)* 357(9270): 1777. 1789. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7
106. Pawlowski M, Lueg G, Gross CC et al (2018) Relevance of raised cerebrospinal fluid monocyte levels in patients with frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging* 62: 45. 52. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.032
107. Payne D, Drinkwater S, Baretto R et al (2009) Expression of chemokine receptors CXCR4, CXCR5 and CCR7 on B and T lymphocytes from patients with primary antibody deficiency. *Clinical and experimental immunology* 156(2): 254. 262. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03889.x

108. Pickford F, Marcus J, Camargo LM et al (2011) Progranulin is a chemoattractant for microglia and stimulates their endocytic activity. *The American journal of pathology* 178(1): 284. 295. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.002
109. Pinto L, Covas MJ, Victorino RM (1991) Loss of CD45RA and gain of CD45RO after in vitro activation of lymphocytes from HIV-infected patients. *Immunology* 73(2): 147. 150
110. Pletnikova O, West N, Lee MK et al (2005) Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiology of aging* 26(8): 1183. 1192. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.10.006
111. Postigo AA, Pulido R, Campanero MR et al (1991) Differential expression of VLA-4 integrin by resident and peripheral blood B lymphocytes. Acquisition of functionally active alpha 4 beta 1-fibronectin receptors upon B cell activation. *European journal of immunology* 21(10): 2437. 2445. doi: 10.1002/eji.1830211021
112. Qi Q, Liu Y, Cheng Y et al (2014) Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(36): 13139. 13144. doi: 10.1073/pnas.1409155111
113. Rea IM, McNerlan SE, Alexander HD (1999) CD69, CD25, and HLA-DR activation antigen expression on CD3+ lymphocytes and relationship to serum TNF-alpha, IFN-gamma, and sIL-2R levels in aging. *Experimental gerontology* 34(1): 79. 93
114. Reese TS, Karnovsky MJ (1967) Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *The Journal of cell biology* 34(1): 207. 217. doi: 10.1083/jcb.34.1.207
115. Rezai-Zadeh K, Gate D, Town T (2009) CNS infiltration of peripheral immune cells: D-Day for neurodegenerative disease? *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 4(4): 462. 475. doi: 10.1007/s11481-009-9166-2
116. Richartz-Salzburger E, Batra A, Stransky E et al (2007) Altered lymphocyte distribution in Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research* 41(1-2): 174. 178. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.010
117. Robertson MJ, Ritz J (1990) Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76(12): 2421. 2438
118. Román GC (2004) Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *Journal of the neurological sciences* 226(1-2): 49. 52. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.011
119. Rosales C, Demarex N, Lowell CA et al (2016) Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity. *Journal of immunology research* 2016: 1469780. doi: 10.1155/2016/1469780
120. Rothenberg ME, Hogan SP (2006) The eosinophil. *Annual review of immunology* 24: 147. 174. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720
121. (2017) S3-Leitlinie Demenzen, 1. Aufl. 2017. S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Springer Berlin; Springer, Berlin

122. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al (2004) The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 62(6): 912. 919. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b
123. Sakono M, Zako T (2010) Amyloid oligomers: formation and toxicity of Abeta oligomers. *The FEBS journal* 277(6): 1348. 1358. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07568.x
124. Sallusto F, Lenig D, Förster R et al (1999) Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 401(6754): 708. 712. doi: 10.1038/44385
125. Sarma JV, Ward PA (2011) The complement system. *Cell and tissue research* 343(1): 227. 235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0
126. Saule P, Trauet J, Dutriez V et al (2006) Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. *Mechanisms of ageing and development* 127(3): 274. 281. doi: 10.1016/j.mad.2005.11.001
127. Schatz DG, Oettinger MA, Schlissel MS (1992) V(D)J recombination: molecular biology and regulation. *Annual review of immunology* 10: 359. 383. doi: 10.1146/annurev.iy.10.040192.002043
128. Scheffler K, Krohn M, Dunkelmann T et al (2012) Mitochondrial DNA polymorphisms specifically modify cerebral β -amyloid proteostasis. *Acta neuropathologica* 124(2): 199. 208. doi: 10.1007/s00401-012-0980-x
129. Scheffler K, Stenzel J, Krohn M et al (2011) Determination of spatial and temporal distribution of microglia by 230nm-high-resolution, high-throughput automated analysis reveals different amyloid plaque populations in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research* 8(7): 781. 788
130. Schuh E, Berer K, Mulazzani M et al (2016) Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 197(4): 1111. 1117. doi: 10.4049/jimmunol.1600089
131. Seifert M, Küppers R (2016) Human memory B cells. *Leukemia* 30(12): 2283. 2292. doi: 10.1038/leu.2016.226
132. Serre-Miranda C, Roque S, Santos NC et al (2015) Effector memory CD4(+) T cells are associated with cognitive performance in a senior population. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2(1): e54. doi: 10.1212/NXI.0000000000000054
133. Shampo MA, Kyle RA, Steensma DP (2013) Alois Alzheimer--Alzheimer disease. *Mayo Clinic proceedings* 88(12): e155. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.031
134. Shi J, Yang SH, Stublely L et al (2000) Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain research* 853(1): 1. 4

135. Simms PE, Ellis TM (1996) Utility of flow cytometric detection of CD69 expression as a rapid method for determining poly- and oligoclonal lymphocyte activation. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 3(3): 301. 304
136. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T et al (2018) Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 62(2): 561. 570. doi: 10.3233/JAD-171042
137. Smith CA, Williams GT, Kingston R et al (1989) Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induce death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures. *Nature* 337(6203): 181. 184. doi: 10.1038/337181a0
138. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM et al (1997) Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388(6645): 839. 840. doi: 10.1038/42166
139. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J (1964) Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Archives of neurology* 10: 333. 359
140. Steffen BJ, Breier G, Butcher EC et al (1996) ICAM-1, VCAM-1, and MAdCAM-1 are expressed on choroid plexus epithelium but not endothelium and mediate binding of lymphocytes in vitro. *The American journal of pathology* 148(6): 1819. 1838
141. Stewart WF, Kawas C, Corrada M et al (1997) Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48(3): 626. 632
142. Surendranathan A, Su L, Mak E et al (2018) Early microglial activation and peripheral inflammation in dementia with Lewy bodies. *Brain : a journal of neurology* 141(12): 3415. 3427. doi: 10.1093/brain/awy265
143. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M et al (2009) Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science (New York, N.Y.)* 325(5940): 612. 616. doi: 10.1126/science.1175202
144. Taheri S, Gasparovic C, Shah NJ et al (2011) Quantitative measurement of blood-brain barrier permeability in human using dynamic contrast-enhanced MRI with fast T1 mapping. *Magnetic resonance in medicine* 65(4): 1036. 1042. doi: 10.1002/mrm.22686
145. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K et al (2009) Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of neurology* 66(3): 382. 389. doi: 10.1001/archneurol.2008.596
146. Thathiah A, Strooper B de (2009) G protein-coupled receptors, cholinergic dysfunction, and Abeta toxicity in Alzheimer's disease. *Science signaling* 2(93): re8. doi: 10.1126/scisignal.293re8
147. Thornton AM, Shevach EM (1998) CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *The Journal of experimental medicine* 188(2): 287. 296. doi: 10.1084/jem.188.2.287
148. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 40(9): 922. 935

149. Tran L, Huitema ADR, van Rijswijk MH et al (2011) CD20 antigen imaging with ¹²⁴I-rituximab PET/CT in patients with rheumatoid arthritis. *Human antibodies* 20(1-2): 29. 35. doi: 10.3233/HAB-2011-0239
150. Uhász GJ, Barkóczi B, Vass G et al (2010) Fibrillar Abeta (1-42) enhances NMDA receptor sensitivity via the integrin signaling pathway. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 19(3): 1055. 1067. doi: 10.3233/JAD-2009-1301
151. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E et al (2011) Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *The Lancet. Neurology* 10(11): 1015. 1025. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70213-7
152. Venkat P, Chopp M, Chen J (2015) Models and mechanisms of vascular dementia. *Experimental neurology* 272: 97. 108. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.006
153. Vinters HV, Secor DL, Read SL et al (1994) Microvasculature in brain biopsy specimens from patients with Alzheimer's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastructural pathology* 18(3): 333. 348
154. Walford RL (1969) *The immunologic theory of aging*. Scandinavian University Books. Munksgaard, Copenhagen
155. Wang K, Wei G, Liu D (2012) CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental hematology & oncology* 1(1): 36. doi: 10.1186/2162-3619-1-36
156. Weyand CM, Goronzy JJ (2016) Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Annals of the American Thoracic Society* 13 Suppl 5: S422-S428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
157. Whitmer RA, Sidney S, Selby J et al (2005) Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 64(2): 277. 281. doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
158. Wick M, Gross CC, Isenmann S et al (2016) Liquorzytologie : Standards, Stellenwert und moderne Methoden (Cytology of cerebrospinal fluid : Standards, importance and modern methods). *Der Nervenarzt* 87(12): 1276. 1281. doi: 10.1007/s00115-016-0219-5
159. Wimo A, Jönsson L, Bond J et al (2013) The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 9(1): 1-11.e3. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.006
160. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine* 256(3): 240. 246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
161. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K et al (2002) Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22(10): RC221

162. Xu Y, Li K, Qin W et al (2015) Unraveling the role of hydrogen peroxide in α -synuclein aggregation using an ultrasensitive nanoplasmonic probe. *Analytical chemistry* 87(3): 1968. 1973. doi: 10.1021/ac5043895
163. Zheng B, Han S, Takahashi Y et al (1997) Immunosenescence and germinal center reaction. *Immunological reviews* 160: 63. 77
164. Zheng W-H, Bastianetto S, Mennicken F et al (2002) Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience* 115(1): 201. 211

Das Literaturverzeichnis wurde mit Citavi Version 5.2.0.8, Swiss Academic Software GmbH, Schweiz erstellt.

7 Danksagung

Aus Datenschutzgründen ist die Danksagung in dieser Version nicht enthalten.

8 Liste der Veröffentlichungen, Vorträge und Co-Autorenschaften

Association between homocysteine and vitamin levels in demented patients

(Hoffmann, Busse S, von Hoff, Borucki, Frodl, Busse M)

Journal of Alzheimer`s Disease, zur Veröffentlichung angenommen am 25.03.2021

Dementia-associated changes of immune cell composition within the cerebrospinal fluid

(Busse S, Hoffmann, Michler, Hartig, Frodl, Busse M)

Brain, Behavior, & Immunity . Health, Volume 14, July 2021, 100218 Brain Behavior and Immunity

In der Publikation kam es bei der Datenübermittlung zu vereinzelten, geringfügigen Fehlern hinsichtlich der Zellpopulationen CD4+CD45RA+CCR7+; CD8+CD45RO+CCR7-; CD8+CD45RA+CCR7- und CD8+CD45RA+CCR7+. Die korrekten Zahlen sind dem Anhang dieser Dissertation zu entnehmen.

Dysfunction of the blood . cerebrospinal fluid-barrier and N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in dementias

(Busse M, Kunschmann, Dobrowolny, Hoffmann, Bogerts, Steiner, Frodl, Busse S)

European Archives of Psychiatrie and Clinical Neuroscience, pp 1-10, 02/2017

Zusammenhang von Homocystein und reduziertem Vitaminstatus bei dementen Patienten

(Hoffmann)

Vortrag, Mitteldeutsche Psychiatrietage Halle, 28.10.2017

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Veränderungen der Immunzellzusammensetzung im Liquor cerebrospinalis bei Demenzen

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch

Herrn PD Dr.med. Stefan Busse

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher in keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 03.05.2021

10 Darstellung des Bildungsweges

Aus Datenschutzgründen ist der Lebenslauf in dieser Version nicht enthalten.

11 Anlagen

	Dunn Test	
CD14+CD3-	Kontrollgruppe vs. AD	**
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	**
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
	Kontrollgruppe vs. schwere AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
CD14+ HLA-DR+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
CD3+ CD14-	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
CD3+CD14+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	ns
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	ns
	Kontrollgruppe vs. schwere AD	ns
HLA-DR+ CD3+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	*
CD56+CD3-	Kontrollgruppe vs. AD	***
	Kontrollgruppe vs. FTD	*
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	*
	Kontrollgruppe vs. MCI	*
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
Kontrollgruppe vs. schwere AD	*	
CD56+CD3+	Kontrollgruppe vs. AD	**
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	*
	Kontrollgruppe vs. MCI	*
	Kontrollgruppe vs. milde AD	**
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
Kontrollgruppe vs. schwere AD	*	
CD3+ CD69+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
CD19+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	ns
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	ns
Kontrollgruppe vs. schwere AD	ns	
CD4+CD45RO+ CD45RA-	Kontrollgruppe vs. AD	**
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	*
	Kontrollgruppe vs. MCI	*
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	*
Kontrollgruppe vs. schwere AD	ns	
CD4+CCR7+CD45RO-	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns

	Dunn Test	
CD4+CCR7+CD45RO+	Kontrollgruppe vs. AD	***
	Kontrollgruppe vs. FTD	**
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	*
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	*
CD4+CCR7-CD45RO+	Kontrollgruppe vs. AD	*
	Kontrollgruppe vs. FTD	**
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	**
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	*
CD4+CCR7-CD45RA+	Kontrollgruppe vs. AD	*
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	*
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	ns
CD8+CD45RA-RO+	Kontrollgruppe vs. AD	***
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	**
	Kontrollgruppe vs. MCI	**
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
CD8+CCR7+CD45RO+	Kontrollgruppe vs. AD	***
	Kontrollgruppe vs. FTD	**
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	**
	Kontrollgruppe vs. MCI	*
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
CD8+CD45RO+CCR7-	Kontrollgruppe vs. AD	*
	Kontrollgruppe vs. FTD	**
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	ns
	Kontrollgruppe vs. milde AD	**
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	*
CD8+CD45RA+CCR7-	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns
	Kontrollgruppe vs. MCI	**
	Kontrollgruppe vs. milde AD	***
	Kontrollgruppe vs. moderate AD	**
CD8+CD45RA+CCR7+	Kontrollgruppe vs. AD	ns
	Kontrollgruppe vs. FTD	ns
	Kontrollgruppe vs. LBD	ns
	Kontrollgruppe vs. VD	ns

ns = nicht signifikant

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

	Kontrolle	MCI	milde AD	moderate AD	schwere AD	AD gesamt	FTD	LBD	VD	
CD14+CD3-	Median	0,01	0,4000	0,7000	0,8000	0,3500	0,7000	0,0	0,3500	0,5000
	Mittelwert	0,0555	3,219	4,373	4,851	1,033	4,146	1,794	1,650	3,873
	Std. Abweichung	0,1036	5,741	5,932	7,294	2,019	6,341	2,656	2,701	7,794
	Std. Fehler	0,03123	1,031	0,9752	1,139	0,5827	0,6684	0,6640	1,351	1,357
	Kruskal-Wallis Test		P=0,0041				P=0,0058			
CD3+CD14-	Median	85,00					75,55	75,65	71,35	69,00
	Mittelwert	80,48					72,76	72,74	70,33	66,80
	Std. Abweichung	9,963					14,68	20,30	9,052	12,91
	Std. Fehler	3,004					1,565	5,074	4,526	2,318
	Kruskal-Wallis Test						P= 0,0634			
CD3+CD14+	Median	12,40	7,400	8,950	10,00	15,30	10,75	13,70	25,55	14,40
	Mittelwert	15,30	11,36	12,01	13,5	19,75	13,46	15,59	23,23	18,54
	Std. Abweichung	10,11	9,625	9,211	10,48	13,41	10,58	11,85	10,60	12,33
	Std. Fehler	3,047	1,819	1,580	1,657	4,044	1,141	2,963	5,298	2,180
	Kruskal-Wallis Test		P=0,1953				P=0,1087			
HLA-DR+CD14+	Median	11,50					14,30	12,40	25,55	17,90
	Mittelwert	14,80					16,30	17,45	24,50	18,78
	Std. Abweichung	10,10					10,70	15,95	12,43	12,74
	Std. Fehler	3,044					1,134	3,868	6,216	2,218
	Kruskal-Wallis-Test						P=0,5785			
HLA-DR+ CD3+	Median	2,440					4,105	4,110	13,66	6,230
	Mittelwert	3,480					5,606	5,534	14,08	7,262
	Std. Abweichung	2,488					5,920	6,181	8,106	6,774
	Std. Fehler	0,7502					0,6240	1,499	4,053	1,179
	Kruskal-Wallis-Test						P=0,0251			
CD69+CD3+	Median	17,04					25,52	23,65	20,05	27,70
	Mittelwert	22,53					27,22	27,43	25,50	31,22
	Std. Abweichung	14,92					13,12	13,94	19,18	15,29
	Std. Fehler	4,498					1,383	3,380	9,591	2,662
	Kruskal-Wallis-Test						P=0,3427			
CD56+CD3-	Median	1,200	3,700	4,400	4,500	4,950	4,550	4,000	1,000	4,300
	Mittelwert	1,209	4,441	5,573	5,756	4,825	5,557	4,553	1,625	4,870
	Std. Abweichung	0,9617	3,228	3,564	5,478	3,109	4,462	2,903	1,815	3,911
	Std. Fehler	0,2900	0,5706	0,5859	0,8556	0,8976	0,4704	0,7042	0,9077	0,6808
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0018				P=0,0007			
CD56+CD3+	Median	0,8000	2,100	2,700	2,600	3,700	2,650	2,200	0,9000	2,500
	Mittelwert	0,8455	2,909	3,495	4,007	3,575	3,739	2,953	0,9750	3,033
	Std. Abweichung	0,8335	2,247	2,779	4,180	2,536	3,440	2,478	0,9912	2,755
	Std. Fehler	0,2513	0,3973	0,4569	0,6528	0,7321	0,3626	0,6010	0,4956	0,4795
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0077				P=0,0024			
CD19+	Median	0,4000	0,6000	0,8000	0,6000	0,6000	0,6500	0,4000	0,6000	0,6000
	Mittelwert	0,5727	1,572	1,395	1,288	1,125	1,310	1,288	0,6500	1,006
	Std. Abweichung	0,5255	2,856	1,656	2,513	1,179	2,031	2,117	0,5802	1,387
	Std. Fehler	0,1585	0,5049	0,2722	0,3924	0,3403	0,2141	0,5133	0,2901	0,2415
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,5236				P=0,7897			

	Kontrolle	MCI	milde AD	moderate AD	schwere AD	AD gesamt	FTD	LBD	VD	
CD45RO+CD4+	Median	94,80	86,40	79,40	86,60	84,80	84,80	87,50	89,75	85,20
	Mittelwert	94,58	74,03	71,55	78,86	79,97	75,91	81,88	86,30	74,88
	Std. Abweichung	3,490	27,47	25,20	20,33	22,63	22,83	13,47	13,88	25,39
	Std. Fehler	1,052	4,934	4,087	3,175	6,824	2,407	3,266	6,939	4,292
	Kruskal-Wallis Test		P=0,0040				P=0,0068			
CD4+CCR7+ CD45RA+	Median	2,60					3,40	3,30	0,85	4,70
	Mittelwert	3,382					4,87	4,31	1,0	5,37
	Std. Abweichung	2,146					4,81	3,59	1,02	4,12
	Std. Fehler	0,679					0,742	0,896	0,590	0,706
	Kruskal-Wallis Test						P=0,0314			
CD4+CCR7- CD45RO+	Median	11,70	31,50	46,15	41,70	28,90	40,75	57,50	37,85	28,70
	Mittelwert	16,94	34,71	44,45	41,76	28,15	41,23	51,36	41,03	32,64
	Std. Abweichung	13,88	25,88	25,03	24,72	16,78	24,34	23,66	41,29	22,00
	Std. Fehler	4,185	4,648	4,061	3,861	5,060	2,566	5,737	20,64	3,719
	Kruskal-Wallis Test		P=0,0045				P= 0,0019			
CD4+CCR7+ CD45RO+	Median	79,70	29,00	21,15	37,20	64,50	30,90	21,70	45,30	34,20
	Mittelwert	78,27	41,47	29,82	40,00	52,99	37,29	35,05	45,93	46,70
	Std. Abweichung	15,01	35,87	28,48	29,99	29,26	29,92	27,87	52,93	31,50
	Std. Fehler	4,527	6,442	4,621	4,684	8,822	3,154	6,760	26,46	5,325
	Kruskal-Wallis Test		P=0,0007				P=0,0017			
CD4+CCR7- CD45RA+	Median	0,0	1,600	1,500	1,500	0,3000	1,300	1,500	0,1000	1,100
	Mittelwert	0,3273	3,077	3,732	2,880	0,9455	3,003	2,341	0,5500	4,997
	Std. Abweichung	0,4777	4,238	4,866	3,705	1,400	4,122	2,454	0,9713	15,71
	Std. Fehler	0,1440	0,7612	0,7893	0,5787	0,4222	0,4345	0,5953	0,4856	2,656
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0098				P=0,0370			
CD8+CD45RA- RO+	Median	80,50	59,30	60,05	60,00	66,90	61,00	66,70	68,80	66,00
	Mittelwert	83,35	56,85	54,84	59,63	63,15	58,04	66,76	66,10	58,06
	Std. Abweichung	6,892	25,16	23,31	21,69	20,34	22,20	16,52	22,95	23,38
	Std. Fehler	2,078	4,519	3,782	3,388	6,132	2,340	4,008	11,47	3,953
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0016				P=0,0015			
CD8+CCR7+ CD45RO+	Median	81,50	53,70	33,85	51,90	63,10	46,95	34,50	43,75	42,10
	Mittelwert	82,43	49,55	37,00	47,99	59,71	44,78	43,01	45,00	47,06
	Std. Abweichung	8,399	32,21	25,43	26,76	23,89	26,70	25,61	47,46	27,07
	Std. Fehler	2,532	5,785	4,126	4,179	7,202	2,815	6,211	23,73	4,575
	Kruskal-Wallis-Test		P<0,0001				P=0,0007			
CD8+CD45RO+ CCR7-	Median	1,500	5,30	13,80	14,80	3,80	15,55	22,20	23,10	11,50
	Mittelwert	2,736	13,47	23,46	17,02	7,43	18,57	29,93	25,23	18,19
	Std. Abweichung	3,220	12,01	17,12	15,85	8,77	16,04	25,22	29,33	18,15
	Std. Fehler	0,9708	4,25	4,42	2,57	2,774	1,690	6,117	14,67	3,068
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0001				P=0,0063			
CD8+CD45RA+ CCR7-	Median	0,0	3,20	6,60	10,70	0,80	5,500	3,500	1,100	3,100
	Mittelwert	0,246	6,96	10,968	8,78	2,218	8,903	5,159	9,325	7,577
	Std. Abweichung	0,568	8,04	12,043	11,503	3,345	11,19	5,953	17,21	10,23
	Std. Fehler	0,1713	1,468	1,98	2,45	1,058	1,180	1,444	8,607	1,729
	Kruskal-Wallis-Test		P=0,0004				P=0,0049			
CD8+CD45RA+ CCR7+	Median	16,20					15,35	11,80	5,10	16,50
	Mittelwert	13,67					19,30	16,41	7,0	20,55
	Std. Abweichung	5,421					12,50	13,78	7,49	10,865
	Std. Fehler	1,714					2,176	3,446	4,329	1,983
	Kruskal-Wallis-Test						P=0,0243			

MMST	Parameter	CD14+CD3-	CD3+CD14-	HLA-DR+CD3+	CD56+CD3+	CD56+
	Pearson r	-0.091	0.109	-0.100	-0.191	-0.164
	P Wert (zweiseitig)	0.231	0.151	0.186	0.011	0.030
	R ²	ns	ns	ns	*	*
		0.0082	0.0118	0.0100	0.0364	0.0267

ptau	Parameter	CD14+CD3-	CD3+CD14-	HLA-DR+CD3+	CD56+CD3+	CD56+
	Pearson r	0.018	0.085	0.031	0.167	0.199
	P Wert (zweiseitig)	0.816	0.393	0.687	0.026	0.008
	R ²	ns	ns	ns	*	**
		0.0003	0.0042	0.0009	0.0281	0.0398

Albuminquotient	Parameter	CD14+CD3-	CD3+CD14-	HLA-DR+CD3+	CD56+CD3+	CD56+
	Pearson r	-0.026	-0.183	0.206	-0.018	-0.021
	P Wert (zweiseitig)	0.743	0.018	0.008	0.816	0.789
	R ²	ns	*	**	ns	ns
		0.0007	0.0335	0.0426	0.0003	0.0004

Amyloid-β 1-40	Parameter	CD14+CD3-	CD3+CD14-	HLA-DR+CD3+	CD56+CD3+	CD56+
	Pearson r	0.227	-0.087	-0.027	0.080	0.130
	P Wert (zweiseitig)	0.003	0.252	0.726	0.290	0.087
	R ²	**	ns	ns	ns	ns
		0.0516	0.0076	0.0007	0.0065	0.0168

Amyloid-β Verhältnis	Parameter	CD14+CD3-	CD3+CD14-	HLA-DR+CD3+	CD56+CD3+	CD56+
	Pearson r	-0.248	0.134	0.0303	-0.135	-0.186
	P Wert (zweiseitig)	0.0009	0.076	0.689	0.074	0.013
	R ²	***	ns	ns	ns	*
		0.0616	0.0179	0.0009	0.0182	0.0346