

Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

Der Zusammenhang von Antikörpern gegen das Herpes-Simplex-Virus
mit den Biomarkern der Alzheimer-Krankheit

Robert Rudolf Daniel Freiberger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Timo Grimmer
2. Priv.-Doz. Dr. Marion Ortner

Die Dissertation wurde am 13.07.2023 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München am 03.01.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Demenz: Prävalenz und häufigste Ursache	5
1.2 Klinischer Verlauf und Biomarker der Alzheimer-Krankheit.....	6
1.3 Herpes-Simplex-Virus	8
1.4 Reaktivierung von HSV-1 und Alzheimer-Krankheit.....	9
1.5 Antimikrobielle Funktion von Amyloid.....	11
1.6 Hyperphosphorylierung von Tau-Protein durch HSV-1	12
1.7 ApoE Genotyp.....	12
1.8 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patienten	15
2.2 Datenerhebung	16
2.2.1 Klinische Untersuchung und Erfassung des Schweregrads der Demenz	16
2.2.2 Herpesanamnese	17
2.2.3 Bestimmung von A β 42, A β 40, tTau und pTau im Liquor	17
2.2.4 Bestimmung der HSV-Antikörper in Liquor und Serum.....	18
2.2.5 ApoE Genotyp	19
2.2.6 Erfassung der Mikroangiopathie	19
2.3 Statistische Analysen	19
2.3.1 Zusammenhänge von HSV-Biomarkern und pTau sowie tTau in HSV-1-seropositiven Patienten mit AK	19
2.3.2 Gruppenunterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV-1- seropositiven Patienten mit und ohne Herpes-Effloreszenzen.....	20
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs	22
3.2 Intrathekale HSV-Antikörper und Alzheimer-Krankheit	25
3.2.1 Zusammenhänge von AI-IgG _{HSV-1/2} und Tau moduliert durch A β 42/A β 40-Quotienten bei HSV-1-seropositiven Patienten.....	25
3.2.2 Korrelationsanalysen	32
3.3 HSV-Effloreszenzen und Biomarker der Alzheimer-Krankheit	38
3.3.1 Gruppenunterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV- seropositiven Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen.....	39
3.3.2 Unterschiede der AK-Biomarker zwischen früherkrankten und späterkrankten Patienten mit Alzheimer-Krankheit (bei HSV-1- seropositiven)	40
4 Diskussion	48

5	Zusammenfassung	56
6	Vorveröffentlichungen	57
7	Literaturverzeichnis.....	58

Abkürzungsverzeichnis

AI: Antikörper-Index

AK: Alzheimer-Krankheit

ApoE: Apolipoprotein E

APP: Amyloid-Precursor-Protein

A β : Amyloid- β

CDR: Clinical Dementia Rating Scale

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CMV: Cytomegalievirus

CSF: engl.: cerebrospinal fluid, Dt.: Liquor cerebrospinalis

DNS: Desoxyribonukleinsäure

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

HHV: humanes Herpesvirus

HSE: Herpes-Simplex-Encephalitis

HSV: Herpes-Simplex-Virus

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

MMST: Mini-Mental-Status-Test

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

pTau: phosphoryliertes Tau

t-Tau: Gesamt-Tau

ZNS: Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Demenz: Prävalenz und häufigste Ursache

Das Syndrom Demenz bezeichnet eine chronische und meist progrediente Verschlechterung der Hirnleistungsfunktionen, zum Beispiel des Gedächtnisses, des Denkens und der Sprache mit daraus resultierenden Alltagseinschränkungen. Die psychische Belastung für die Betroffenen und Angehörigen sowie die Kosten für die Sozialsysteme sind enorm. Zum Beispiel können die durchschnittlichen krankheitsspezifischen Nettokosten eines schwergradig an Demenz erkrankten Patienten 40.000 € pro Patientenjahr übersteigen (Leicht et al., 2011). In Deutschland waren im Jahr 2018 über 1,5 Millionen Menschen an Demenz erkrankt (Bickel, 2020). Bis zum Jahr 2050 wird mit einem erwarteten Anstieg auf 2,4 bis 2,8 Millionen gerechnet (Bickel, 2020). Die weltweite Prävalenz von Demenzerkrankungen im Jahr 2015 wird auf über 50 Millionen geschätzt, mit einem erwarteten Anstieg auf über 130 Millionen im Jahre 2050 (Livingston et al., 2017). Die Ursachen für Demenzen sind vielfältig. Die Alzheimer-Krankheit (AK) gilt als die häufigste Ursache einer Demenz in westlichen Ländern, insbesondere in der zweiten Lebenshälfte, und wird für etwa 60% der Fälle verantwortlich gemacht (Qiu et al., 2007). Das Alter stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren dar und durch die steigende Lebenserwartung nimmt die Prävalenz zu (Reitz & Mayeux, 2014). Man unterscheidet zwischen AK mit frühem bzw. spätem Erkrankungsbeginn mit einem Alter bis bzw. ab 65 Jahren; eine Abstufung, die in etwa dem Renteneintrittsalter entspricht. Die Pathophysiologie der AK und ursächliche Faktoren sind bisher nicht abschließend erforscht. Zudem existiert hierzulande

noch keine kausale Therapie; gegen Amyloid (A β) gerichtete Antikörpertherapien stehen vor der Zulassung. Wahrscheinlich werden neben der Reduktion von A β weitere Therapieansätze sinnvoll sein, für deren Entwicklung ein besseres Verständnis der Pathophysiologie nötig ist.

1.2 Klinischer Verlauf und Biomarker der Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit (AK) lässt sich in mehrere voneinander abgrenzbare Stadien einteilen. Nach einer langjährigen asymptomatischen Phase (J. C. Morris, 2005), lässt sich ein Stadium abgrenzen, in dem erste kognitive Defizite vom Patienten wahrgenommen werden, welche nicht durch auffällige Ergebnisse in den gängigen neuropsychologischen Tests objektiviert werden können (Sperling et al., 2011). Werden in einer neuropsychologischen Testung kognitive Defizite gemessen, beginnt das Stadium der leichten kognitiven Störung. Das Vorhandensein einer signifikanten Einschränkung der selbstständigen Alltagsbewältigung grenzt die leichte kognitive Störung von der Demenz ab (Albert et al., 2011). Im Stadium der Demenz sind die testobjektivierbaren kognitiven Fähigkeiten meist stark eingeschränkt (McKhann et al., 2011).

Die bisher am meisten diskutierte und am besten untersuchte Erklärung der Entstehung der AK ist die Amyloid-Kaskaden-Theorie, welcher der Ablagerung von A β eine zentrale ursächliche Rolle in der Pathogenese zuschreibt (Hardy & Allsop, 1991). Die Rolle von A β für die Entstehung der AK ist allerdings nicht abschließend geklärt. Die Beta-Sekretase und die Gamma-Sekretase schneiden A β aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) proteolytisch heraus (Randall et al., 2010). Es entstehen 39 bis 42 Aminosäuren lange Bruchstücke,

welche in unterschiedlichem Maße dazu neigen, Plaques zu bilden. Während die selteneren monogenetisch vererbten Varianten zu einer Überproduktion von A β führen (Campion et al., 1999), wird bei der häufigeren sporadischen Variante eine verminderte Amyloid-Clearance diskutiert (Grimmer et al., 2012, 2014). Je nach Beginn der dementiellen Entwicklung, vor oder ab dem 65. Lebensjahr, wird zwischen einem frühen und einem späten Erkrankungsbeginn unterschieden. Eine monogenetisch vererbte Ursache findet sich häufiger bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn, wenn auch insgesamt mit <1 % selten (Mendez, 2017), während bei spätem Beginn vermehrt vaskuläre Co-Pathologie wie z.B. Mikroangiopathie besteht (Ortner et al., 2015). Eine unzureichende anti-amyloide proteolytische Aktivität (Goldhardt et al., 2019; Grimmer et al., 2019), mikrogliale Clearance (Zuroff et al., 2017) und reduzierte perivaskuläre Drainage (Grimmer et al., 2012) stehen mit kortikaler Amyloidablagerung in Zusammenhang.

Seit einigen Jahren werden Biomarker der AK vermehrt in die klinische Diagnose mit einbezogen (Jack et al., 2018). Histopathologisch ist die AK gekennzeichnet durch initial intrazelluläre neurofibrilläre Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (pTau) und extrazellulären senilen Plaques mit dem Hauptbestandteil β -Amyloid-Protein (A β) im Gehirn (Braak & Braak, 1991). Schon frühzeitig in der präklinischen Phase kommt es vorwiegend zerebral zu einer Ablagerung von A β , im Liquor lassen sich hingegen erniedrigte Konzentrationen von A β finden, bereits meist im asymptomatischen Stadium (Counts et al., 2017). Die Biomarker der AK lassen sich in Amyloid-Pathologie (A), Tau-Pathologie (T) und (unspezifische) neuronale Schädigung (N) im ATN-System einteilen (Jack et al., 2018). Dabei gelten Liquor- oder Blutbiomarker eher als Marker für Krankheitsaktivität, während die

bildgebenden Biomarker eher kumulierte Veränderungen wiedergeben. Biomarker für die Krankheitsaktivität werden dargestellt durch A β - und Taukonzentrationen im Liquor (A β , pTau, total Tau (tTau)). Neben der Konzentration von A β 42 kann auch der Quotient der Konzentrationen von A β 42 / A β 40 im Liquor herangezogen werden, was die diagnostische Genauigkeit erhöhen kann (Hansson et al., 2019). Kumulierende Biomarker werden dargestellt mittels Positronenemissionstomografie (PET) (Jack et al., 2018). Das Ausmaß der zerebralen Ablagerung von A β kann durch die PET mit radioaktiven Pharmaka wie [^{11}C]PiB (Pittsburgh compound B) oder [^{18}F] PET-Tracer wie Florbetaben, Flutemetamol und Florbetapir in vivo dargestellt werden (Grimmer et al., 2010; E. Morris et al., 2016). Topographisch von den Ablagerungen betroffen ist zunächst der Neocortex, anschließend der Allocortex, v.a. entorhinaler Kortex und Hippocampus und schließlich subkortikale Regionen, v.a. Striatum und Thalamus und zuletzt auch das Kleinhirn (Thal et al., 2002). Während das Ausmaß der neuronalen Schädigung mit der tTau-Konzentration im Liquor korreliert, sind erhöhte Spiegel von pTau im Liquor spezifisch für die AK (Šimić et al., 2016).

1.3 Herpes-Simplex-Virus

Zunehmend wird virale Co-Pathologie bei der Entstehung der AK diskutiert. Das Herpes-Simplex Virus gehört zur Familie der Herpesviren. Über 90 Spezies von Herpesviren in verschiedenen Wirten im Tierreich sind bekannt (Davison, 2002). Davon gelten acht als humanpathogen: das Herpes-Simplex-Virus Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 und HSV-2), das Varizella-Zoster-Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Cytomegalievirus (CMV) sowie die humanen Herpesviren HHV-6, HHV-7 und HHV-8 (Davison, 2010). Das Genom der Herpesviren liegt

als lineare, doppelsträngige DNS vor. Die Seroprävalenz des HSV-1 liegt in Deutschland bei etwa 85% (Hellenbrand et al., 2005). Die Übertragung findet meist im Säuglings- oder Kleinkindalter durch Schmierinfektion statt, wobei eine lebenslange Persistenz angenommen wird (Whitley et al., 1998).

Bei Erstinfektion gelangen HSV-1 von Epithelzellen durch direkten Zellkontakt in freie Nervenendigungen und wandern von dort mittels retrogradem axonalen Transport beispielsweise in Neurone der trigeminalen Ganglien. Dort können sie in einem latenten Stadium lebenslang im Wirt persistieren (Whitley et al., 1998). Begünstigt durch beispielsweise iatrogene Immunsuppression, Stress oder UV-Strahlung kann HSV-1 reaktivieren (Whitley et al., 1998). In der Folge können die Viren mittels anterogradem Transport entlang der Axone wieder zur Körperoberfläche gelangen, wo es durch Infektion der Hautzellen zu der für HSV-1-typischen orofazialen Effloreszenzen kommen kann (Modrow et al., 2010). HSV-1-typische Effloreszenzen zeigen sich klinisch oft in Form von Herpes labialis. Das wiederkehrende Auftreten von Herpes labialis könnte ein Hinweis auf die Aktivität der viralen Infektion oder Reaktivierung sein.

1.4 Reaktivierung von HSV-1 und Alzheimer-Krankheit

Die Rolle des HSV-1 für die Entstehung der AK wird kontrovers diskutiert. Es existieren bereits eine Vielzahl von Hinweisen, die einen pathophysiologischen Zusammenhang von HSV-Infektion und AK nahelegen (vgl. Bourgade, Dupuis, et al., 2016; Itzhaki et al., 2016; Itzhaki, 2017).

Allgemein kommen Infektionen des ZNS mit HSV-1 häufiger vor als etwa eine manifeste Herpes-Simplex-Enzephalitis (HSE): Ein Referenzlabor fand in 0,8% (26 von 3200) zufallsstichprobenartig auf HSV getesteten Liquorproben virale Desoxyribonukleinsäure (DNS) von HSV-1 (Peter & Sevall, 2001). HSE, bei der

ebenfalls ein HSV-Befall des Gehirns mit Nachweis viraler DNS im Liquor vorliegt, ist mit einer Prävalenz von 0,0002% weitaus seltener. Die DNS von HSV-1 war nach abgelaufener HSE nur wenige Wochen im Liquor messbar (Peter & Sevall, 2001). Somit stellen subklinische HSV-Infektionen des ZNS keine Seltenheit dar. Bei Menschen mit AK lässt sich im Vergleich zu Kontrollen eine erhöhte HSV-1-Aktivität nachweisen (Readhead et al., 2018). Proben von postmortalen menschlichen Gehirnen wurden mittels In-Situ-Hybridisierung auf das Vorliegen von HSV-1 DNS untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Gehirnzellen der Individuen, die immunsupprimiert und positiv für anti-HSV-1-IgG-Antikörper im Serum waren, häufiger HSV-1 DNS aufwiesen, als Zellen von nicht-immunsupprimierten seropositiven oder seronegativen (Saldanha et al., 1986). Virale DNS von HSV-1 wurde im Hirnstamm von Mäusen nach HSV-Infektion in größerem Ausmaß als in deren trigeminalen Ganglien nachgewiesen (Yao et al., 2014). Zudem zeigten Untersuchungen an immunsupprimierten Mäusen ohne T- und B-Zellen, dass diese zelluläre Immunsuppression die Reaktivierung von HSV-1 begünstigt (Ramakrishna et al., 2015).

Patienten, die mindestens 6,6 Jahre oder später an einer klinisch manifestierten AK erkrankten, wiesen bei Studienbeginn einen signifikant höheren Plasmaspiegel von Anti-HSV-1-IgG-Antikörpern auf (Lövheim, Gilthorpe, Johansson, et al., 2015). Ein erhöhter Spiegel von Anti-HSV-1-IgM scheint mit einem erhöhten Risiko für AK einherzugehen (Lövheim, Gilthorpe, Adolfsson, et al., 2015). Lopatko Lindman et al. (2021) konnten zeigen, dass eine antivirale Therapie bei Infektionen mit HSV-1 das Demenz-Risiko senken konnte, während unbehandelte HSV-1-Infektionen auf ein erhöhtes Demenzrisiko hindeuten (Lopatko Lindman et al., 2021). Marques Zilli et al. (2021) fanden

hingegen ein reduziertes 10-Jahres-Risiko für Demenzerkrankungen bei Patienten, die anamnestisch Herpes labialis berichteten, wobei keine serologischen Daten miteinbezogen wurden (Marques Zilli et al., 2021).

1.5 Antimikrobielle Funktion von Amyloid

A β ist in der Lage, immunregulierend zu wirken und Oberflächenproteine von Bakterien, Pilzen und Viren zu binden oder zu inhibieren (vgl. Brothers et al., 2018; Fulop et al., 2018; Gosztyla et al., 2018). Die antivirale Wirkung des A β konnte von White et al. (2014) am Beispiel des Influenza Virus A gezeigt werden. Besonders A β 42, mehr als A β 40, weist antivirale Eigenschaften auf. Bourgade et al. (2015) zeigten, dass A β 40 und A β 42 die Replikation des HSV-1 inhibieren können. Dabei wurden Zellen mit einer Lösung aus Amyloidpeptiden inkubiert, und mit und ohne Waschvorgang mit HSV-1 in Kontakt gebracht. Die virale Replikationsaktivität war invers mit der extrazellulären Amyloidkonzentration korreliert. A β hemmt möglicherweise den Eintritt des Virus in die Zelle (Bourgade et al., 2015), da es eine starke Affinität zu dem Hüllglykoprotein D des HSV-1 besitzt (Wang et al., 2022) und an der Glykolipidmembran (Eimer et al., 2018) agglutiniert. Die Konzentrationen von A β 40 und A β 42 in HSV-1-infizierten Zellen steigen an, während die Konzentration des APP sinkt, als Hinweis für eine gesteigerte Prozessierung von APP (Wozniak et al., 2007). APP-Spaltprodukte wie A β 40 und A β 42 treten auch im Tiermodell vermehrt auf (De Chiara et al., 2010), der Abbau von Amyloid-Peptiden ist vermindert (Santana et al., 2012). Im 3D-Modell neuronaler menschlicher Zellen zeigte sich ebenso der neuroprotektive Effekt von A β (Eimer et al., 2018). Wozniak et al. konnten zeigen, dass in Gehirnen von Patienten mit AK der Großteil der cerebralen HSV-1 DNS in Amyloid-

Plaques zu finden ist, während in Gehirnen von Individuen ohne AK ein geringerer Teil der HSV-1-DNS in Plaques angesiedelt ist (Wozniak, Mee, et al., 2009).

1.6 Hyperphosphorylierung von Tau-Protein durch HSV-1

HSV-1 induziert virale und humane Kinasen wie die Glykogensynthase-Kinase 3 β und die Proteinkinase A und vermittelt dadurch unter anderem die Phosphorylierung des Tau-Proteins (Wozniak, Frost, et al., 2009). HSV-1 verursacht Schaden am Zytoskelett der Zellen in murinen (Zambrano et al., 2008) und humanen neuronalen Zellkulturen (Alvarez et al., 2012). In embryonalen kortikalen Nervenzellen von Ratten verursacht HSV-1 Schäden an der DNS in Form von Einzelstrang- und Doppelstrangbrüchen, da Reparaturmechanismen gestört werden (De Chiara et al., 2016). In AK-Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass hyperthermischer Stress die Reaktivierung von HSV-1 begünstigt und mit einer gesteigerten Hyperphosphorylierung von Tau einhergeht (De Chiara et al., 2019). Die neuronale Schädigung durch HSV-1 korreliert mit kognitiven Defiziten in einem Mausmodell, welche sich nach etwa sieben Reaktivierungszyklen durch thermischen Stress der HSV-1 Infektion als irreversibel erwiesen (De Chiara et al., 2019).

1.7 ApoE Genotyp

Der wichtigste genetische Risikofaktor für die sporadische Variante der AK ist eine Variante des für Apolipoprotein E (ApoE) kodierenden Gens; das ApoE- ϵ 4-

Allel. Mit der Anzahl der ApoE- ϵ 4-Allele steigt das Erkrankungsrisiko (Ashford, 2004; Corder et al., 1993; Grimmer et al., 2010). Der klinische Verlauf ist bei Trägern von mindestens einem ApoE ϵ 4-Allel beschleunigt (Cosentino et al., 2008). Das Vorhandensein des ApoE- ϵ 4-Allels hat auch Einfluss auf die Klinik der HSV-Infektion beim Menschen: Träger des ApoE- ϵ 4-Allels zeigen häufiger orofaziale HSV-1-Effloreszenzen, welche als Hinweis auf eine Reaktivierung der Virus-Infektion gewertet werden könnten, als nicht-Träger (Koelle et al., 2010). HSV-1-seropositive ApoE- ϵ 4-Allel-Träger haben ein höheres Risiko für AK als Individuen, die nicht Träger eines ApoE- ϵ 4-Allels sind (Linard et al., 2020). Die Interaktion von ApoE- ϵ 4-Heterozygotie und HSV-1-Seropositivität erhöht das Risiko, eine AK zu entwickeln (Lopatko Lindman et al., 2019). Bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK ist die ApoE- ϵ 4-Allel-Frequenz höher als bei seronegativen (Itzhaki et al., 1997). Die Konzentrationen von HSV-1-IgG im Liquor sind durch die Konzentrationen im Serum beeinflusst. Deshalb sind Liquor-Serum-Antikörper-Indices geeignet, um die intrathekale Antikörperproduktion abzubilden. In der Arbeit von Wozniak et al. (2005) zeigte sich, dass sich die intrathekalen HSV-1-Antikörper bei Menschen mit AK nicht signifikant von gesunden Kontrollen unterscheiden (Wozniak et al., 2005). Dabei wurde der ApoE-Genotyp nicht berücksichtigt. In anti-HSV-1-IgG-positiven Patienten mit AK, die über 65 Jahre alt waren, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Trägerschaft von ApoE- ϵ 4 und anti-HSV-1/2-IgG-Antikörpern für eine Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses (Lövheim et al., 2019). Ungeklärt ist bisher, ob und inwiefern die intrathekale HSV-Antikörpersynthese mit Biomarkern der AK korreliert und ob eine Korrelation zwischen HSV-typischen Effloreszenzen und Biomarkern der AK besteht.

1.8 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der AK und der Infektion mit dem Herpes-Simplex-Virus Typ 1.

- Es wird der Zusammenhang zwischen HSV-1-Seropositivität und den Biomarkern der AK (pTau, tTau, A β 42, A β 40) sowie dem Ausmaß kognitiver Störungen untersucht.
- Es wird der Zusammenhang zwischen HSV-1-Aktivität im ZNS, gemessen an der intrathekalen Antikörper-Synthese gegen HSV-1/2, und den Biomarkern der AK (pTau, tTau, A β 42, A β 40), untersucht. Es wird angenommen, dass bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK die Bildung von anti-HSV-1/2-Antikörpern im ZNS, gemessen mit dem Liquor zu Serum-HSV-1/2-IgG-Antikörper Index (AI-IgG_{HSV-1/2}), mit der zerebrospinalen Konzentration von pTau und tTau korreliert.
- Es wird untersucht, ob das Auftreten von Effloreszenzen mit orofazialer Lokalisation (als Hinweis auf HSV-1-Reaktivierung) auf eine erhöhte HSV-1-Virusaktivität schließen lässt. Es wird untersucht, ob sich bei Patienten mit AK die Konzentrationen der AK-Biomarker (pTau, tTau, A β 42, A β 40) im Liquor in Abhängigkeit des Auftretens orofazialer HSV-1-Effloreszenzen unterscheiden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Patienten wurden im Zentrum für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München rekrutiert. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt (538-19S).

Die Patienten wurden zur weiteren diagnostischen Abklärung einer kognitiven Störung von Allgemeinärzten, Neurologen oder Psychiatern überwiesen oder stellten sich ohne ärztliche Überweisung vor. Das diagnostische Vorgehen umfasste eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese, eine Medikamentenanamnese und eine psychiatrische, körperliche und neurologische Untersuchung. Die neuropsychologische Testung umfasste den Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975) sowie die neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Mittels Clinical Dementia Rating Scale (CDR) wurde der klinische Schweregrad der Demenz beurteilt (J. C. Morris et al., 1989). Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde eine Routineblutuntersuchung mit Bestimmung der Elektrolyte, der Leber- und Nierenwerte und Entzündungsparameter sowie ein großes Blutbild und die Bestimmung von Vitamin B12- und Folsäurespiegel und der Schilddrüsenhormone durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine diagnostische Lumbalpunktion. Eingeschlossen wurden Patienten mit leichter kognitiver Störung und leicht- bis mittelgradiger Demenz, die die Kriterien für das Vorliegen einer wahrscheinlichen

AK erfüllten (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) sowie Biomarkerevidenz für Amyloid-Pathologie zeigten (A+) (Jack et al., 2018).

Bei allen Patienten wurde eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) des ZNS durchgeführt. Patienten, bei denen sich eine strukturelle Anomalie in Form von Tumoren oder Zysten, eine zerebrale Ischämie von über einem Zentimeter Durchmesser, mehr als vier Mikroblutungen oder eine subarachnoidale Hämosiderose in hämosensitiven T2*-Sequenzen (MRI) zeigte, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen der Verdacht auf eine andere neurodegenerative Ursache (z. B. ein idiopathisches Parkinson oder multiple Sklerose) oder eine andere bedeutsame lebenszeitlimitierende Erkrankung vorlag.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Klinische Untersuchung und Erfassung des Schweregrads der Demenz

Alle Patienten wurden mit der zur CERAD-Plus weiterentwickelten "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychology Assessment Battery" (CERAD-NAB) untersucht (J. C. Morris et al., 1989), welche den Mini-Mental-Status-Test inkludiert. Die Daten des Mini-Mental-Status-Test (MMST) erlauben auf einer Skala von null bis 30 die Einschätzung kognitiver Defizite (Folstein et al., 1975). Zur weiteren Einschätzung des Schweregrades der Demenz wird die "Clinical Dementia Rating" (CDR) verwendet. Dabei werden eigen- und fremdanamnestic Angaben in einem semiquantitativen Interview zur Beurteilung der Alltagsbeeinträchtigung in den Kategorien Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege verwendet. Der

globale Wert entspricht dem klinischen Schweregrad: null Punkte (keine Beeinträchtigung), 0,5 Punkte (leichte kognitive Störung), ein Punkt (leichtgradige Demenz), zwei Punkte (mittelgradige Demenz), drei Punkte (schwergradige Demenz) (Perneckzy et al., 2006).

2.2.2 Herpesanamnese

Die Herpesanamnese gehörte zum anamnestischen Standard der Klinik und wurde von Ärzten der Klinik durchgeführt. Patienten wurden für den Zeitraum ihres Lebens nach Virus-Effloreszenzen (Herpesbläschen), deren Lokalisation, Häufung und Frequenz sowie Zeitpunkt der Erstmanifestation und des letzten Auftretens befragt. Orofaziale wiederkehrende Effloreszenzen wurden dem Herpes-Simplex-Virus Typ 1 aufgrund der typischen Lokalisation zugeordnet (zum Beispiel Herpes labialis). Sofern möglich, wurde diese Information mit den Bezugspersonen des Patienten bei Vorstellung validiert.

2.2.3 Bestimmung von A β 42, A β 40, tTau und pTau im Liquor

Der Liquor wurde innerhalb der klinischen Routinediagnostik mittels Lumbalpunktion zwischen den Wirbelkörper 3/4 oder 4/5 unter Verwendung atraumatischer Nadeln gewonnen. Die in sterilen Röhrchen gewonnenen Proben wurden bei 1800 g für zehn Minuten zur Abtrennung von Zellbestandteilen zentrifugiert und bei -80° C in Eppendorfgefäßen aufbewahrt. Zur Bestimmung der Konzentrationen von Tau wurden kommerziell erhältliche ELISA der Firma Fujirebio mit der Produktnummer 81574 für pTau und der Produktnummer 81572 für tTau verwendet. Für die Bestimmung der Konzentrationen von A β wurden ELISA der Firma IBL mit der Produktnummer RE59651 für A β 1-40 und RE59661 für A β 1-42 verwendet. Die Parameter wurden in Triplikaten bestimmt. Der Quotient A β 42/A β 40 wurde aus den

ermittelten Werten berechnet. Alle folgenden Erwähnungen von Tau und A β sind auf die Konzentration im Liquor cerebrospinalis bezogen.

2.2.4 Bestimmung der HSV-Antikörper in Liquor und Serum

Für die vorliegende Arbeit wurden die Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörper (ORG 905GL) im Liquor und Serum sowie die Anti-HSV-1-IgG-Antikörper (ORG 903G) und Anti-HSV-1-IgM-Antikörper (ORG 903MX) im Serum mit auf der ELISA Technik basierenden Alegria®-Teststreifen mit SMC®-Technologie der Firma Orgentec Diagnostica GmbH bestimmt, welche im Random Access Analyser Alegria® eingesetzt werden. Eine Serumbestimmung mit Anti-HSV-1-IgG-Antikörper (ORG 903G) im Serum war nötig, da der Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörper (ORG 905GL) mangels Grenzwerts nicht für die diagnostische Bestimmung der HSV-Seropositivität geeignet ist.

Die Nachweisgrenze im Serum für Anti-HSV-1-IgG (s-IgG_{HSV-1}) betrug nach Herstellerangaben 5,9 U/ml und für Anti-HSV-1-IgM (s-IgM_{HSV-1}) 6,8 U/ml. Für beide Antikörperklassen wurden Antikörper-Konzentrationen von unter 20 U/ml als negativ, zwischen 20-25 U/ml als grenzwertig und über 25 U/ml als positiv für eine HSV-1-Infektion gemäß den Herstellerangaben interpretiert.

Die Nachweisgrenze für anti-HSV-1/2-IgG-Antikörper im Liquor bzw. Serum betrug 10 U/ml. Vor Messung wurden die Proben nach Protokoll verdünnt. Aus der klinischen Diagnostik wurden CSF/Serum-Albumin-Quotienten und unspezifische CSF/Serum-IgG-Quotienten bezogen. Bei keinem Patienten zeigte sich eine polyspezifische intrathekale Immunantwort. Der anti-HSV-1/2 IgG CSF/Serum Antikörper-Index (AI-IgG_{HSV-1/2}) wurde als Quotient des spezifischen anti-HSV-IgG CSF/Serum Titers und des unspezifischen IgG CSF/Serum Titers mit Referenz zur oberen Diskriminierungslinie für den Referenzbereich berechnet (Reiber, 2001). Gemäß den Herstellerangaben

wurden Werte des AI-IgG_{HSV-1/2} von 0,5 bis 1,5 als normal und Werte höher als 1,5 als intrathekale Synthese des spezifischen HSV-1/2-IgG Antikörpers interpretiert.

2.2.5 ApoE Genotyp

Die Bestimmung des APOE Epsilon 4 Genotyps wurde unter Verwendung des TaqMan® SNP Genotyping Assay von ThermoFisher Scientific durchgeführt.

2.2.6 Erfassung der Mikroangiopathie

Um für vaskuläre Copathologie zu kontrollieren, wurden mikroangiopathische Veränderungen anhand T2-Signalaufhellungen mittels des Fazekas-Scores von zwei in der diagnostischen Bildgebung erfahrenen Ratern beurteilt (0 bis 3). Der globale Score wurde arithmetisch aus periventrikulärer und subkortikaler Läsionslast berechnet (Fazekas et al., 1987).

2.3 Statistische Analysen

In einer Übersichtstabelle wurde die deskriptive Statistik der eingeschlossenen Patientenkohorte dargestellt. Anschließend wurde die Stichprobe nach IgG-HSV-1-seropositiven und seronegativen Patienten stratifiziert, um für HSV-1 spezifische Effekte zu detektieren. Mittelwertsunterschiede zwischen Gruppen wurden verglichen mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Chi-Quadrat-Test, in Abhängigkeit des Skalenniveaus der jeweiligen Variablen.

2.3.1 Zusammenhänge von HSV-Biomarkern und pTau sowie tTau in HSV-1-seropositiven Patienten mit AK

Um zu bestimmen, ob die intrathekale HSV-1-Antikörpersynthese mit der Tau Konzentration im Liquor korreliert war, wurden lineare Regressionsanalysen mit CSF-pTau oder CSF-tTau als abhängige Variable und dem AI-IgG_{HSV-1/2} als

unabhängige Variable durchgeführt. Außerdem wurden lineare Regressionsanalysen mit pTau bzw. tTau als abhängige Variable und CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotient als unabhängige Variable durchgeführt.

Folgende unabhängige Variablen wurden zum linearen Regressionsmodell mit CSF-pTau bzw. CSF-tTau schrittweise hinzugefügt: Alter, Geschlecht, CDR global und ApoE Epsilon 4 Allelhäufigkeit. Variablen, die zu einem erhöhten korrigierten R² führten und einen mit p<0,05 signifikanten F-Wert aufwiesen, wurden in das Modell aufgenommen.

Um zu bestimmen, ob der CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotient den Zusammenhang zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und pTau oder tTau moduliert, wurden weitere lineare Regressionsanalysen mit CSF-pTau oder CSF-tTau als abhängige Variable, und der AI-IgG_{HSV-1/2} zusammen mit dem A β_{42} /A β_{40} -Quotient als unabhängige Variablen durchgeführt. Der Interaktionsterm der Variable A β_{42} /A β_{40} -Quotient und mit AI-IgG_{HSV-1/2} wurde, falls signifikant, in das Modell mitaufgenommen.

Korrelationsanalysen mit HSV-1-seropositiven Patienten

Serum- und Liquor-HSV-Antikörper und AK-Biomarker wurden untereinander und mit klinischen Parametern (CDR global, Alter, Geschlecht, ApoE-Genotyp) korreliert, um Störvariablen zu identifizieren. Dabei wurden in Abhängigkeit des Skalenniveaus der Variablen Korrelationsanalysen nach Spearman oder nach Pearson verwendet. Es erfolgten Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Tau-Pathologie (T+ / T-), um subgruppenspezifische Effekte zu erfassen. Als Cut-Off für den Nachweis der Tau-pathologie wurde der Liquorwert > 60 ng/l gewählt.

2.3.2 Gruppenunterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV-1-seropositiven Patienten mit und ohne Herpes-Effloreszenzen

Um zu untersuchen, ob sich HSV-1-seropositive Patienten mit AK mit berichteten Herpes-simplex typischen Effloreszenzen von HSV-1-seropositiven

Patienten mit AK ohne berichtete Effloreszenzen in den Biomarkern der AK (CSF-tTau, CSF-pTau, CSF-A β 42, CSF-A β 40 und dem CSF-A β 42/A β 40 - Quotient) unterscheiden, wurden die HSV-1-seropositiven Patienten nach dem Auftreten von Effloreszenzen stratifiziert. Die Unterschiede zwischen den Biomarkermittelwerten beider Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

In einem weiteren Schritt wurden die Gruppen nach Erkrankungsbeginn der AK substratifiziert. Die Patienten wurden in Früherkrankte mit einem AK-Erkrankungsbeginn bis zum 65. Lebensjahr und Späterkrankte mit einem Erkrankungsbeginn ab dem 65. Lebensjahr aufgeteilt. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob zwischen den Gruppen Unterschiede in der Verteilung der Biomarker der AK vorlagen.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

Es wurden 117 Patienten mit AK in die Studie einbezogen. Die demographischen und klinischen Daten sind in Tabelle 1 einzusehen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtstichprobe

Demographische und klinische Daten	
Anzahl	117
Männer : Frauen	55 : 62
ApoE-ε4-Allelhäufigkeit: 0 : 1 : 2 (n=115)	46 : 49 : 20
Alter bei MMST in Jahren	68,7 ± 8,44 (48-87)
Alter bei Symptombeginn	66,6 ± 8,48 (47-86)
MMST Rohwert	24,0 ± 3,70 (13-30)
MMST z-Wert	-3,13 ± 1,79 (-7,90-1,20)
CDR global 0 : 0,5 : 1 : 2 : 3 (n=116)	1 : 61 : 49 : 5 : 0 0,78 ± 0,36 (0-2)
Fazekas-Score arithmetisch (n=112)	0,8 ± 0,66 (0-3)
HSV-1 Effloreszenzen in der Anamnese ja : nein	44 : 73
HSV-1-IgG seropositiv : seronegativ (> 25 U/ml : <20 U/ml)	92 : 25
s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	148,9 ± 128,27 (1,20-602,50)
s-IgM _{HSV-1} [U/ml]	3,33 ± 4,37 (0,00-26,70)
AI-IgG _{HSV-1/2}	1,30 ± 0,43 (0,60-2,90)
CSF-Aβ ₄₂ [ng/l]	476 ± 141,2 (228-909)
CSF-Aβ ₄₀ [ng/l]	13230 ± 4300 (5060-26423)
CSF-Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ -Quotient	0,037 ± 0,00772 (0,02-0,06)
CSF-pTau [ng/l]	92,4 ± 43,8 (32-231)
CSF-tTau [ng/l]	792,1 ± 469,5

Legende zu Tabelle 1: Klinische Parameter, AK-Biomarker and HSV-Biomarker der Gesamtstichprobe. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite).

A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, ApoE: Apolipoprotein E, AI-IgG_{HSV-1/2}: Liquor zu Serum anti-HSV-1/2-IgG Antikörper Index, CDR: Clinical dementia rating scale, CSF: engl.: cerebrospinal fluid (Dt.: Liquor cerebrospinalis), HSV-1 bzw. -2: Herpes-Simplex-Virus Typ 1 bzw. Typ 2, IgG bzw. IgM: Immunoglobulin G bzw. M, MMST: Mini-Mental Status Test, MW: Mittelwert, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, s-IgG_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgG Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgM Titer, SD: Standardabweichung, T: Tau-Pathologie (bestimmt durch CSF-pTau; ≥ 60 ng/l for T⁺), tTau: total Tau.

Die Patientenkohorte wurde stratifiziert nach serologischer HSV-1-IgG Seropositivität (Tabelle 2). In der Stichprobe waren 92 Patienten seropositiv (78,6%) und 25 Patienten seronegativ (21,4%). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den klinischen Parametern oder den Liquorbiomarkern für die AK. Bezüglich der HSV-1-Antikörper der Klassen IgG und IgM zeigten sich erwartungsgemäß signifikant unterschiedliche Werte.

Tabelle 2: Charakteristika der Patientengruppen stratifiziert nach HSV-1-Seropositivität

Variable	Serologisch anti-HSV-1-IgG positiv (s-IgG _{HSV-1} > 25 U/ml)	Serologisch anti-HSV-1-IgG negativ (s-IgG _{HSV-1} < 20 U/ml)	P (MWU, Ch ²)
Anzahl	92 (78,6 %)	25 (21,4 %)	
Frauen : Männer	51 : 41 (55,4 % weiblich)	11 : 14 (44,0 % weiblich)	0,310 [†]
ApoE ϵ 4 Allelhäufigkeit 0 : 1 : 2	36 : 38 : 16 n= 90 [‡]	10 : 11 : 4	0,973 [†]
Alter bei MMST	69,0 \pm 8,41 (48-87)	67,3 \pm 8,57 (54-83)	0,417
Alter bei Symptombeginn	67,1 \pm 8,29 (47-86)	64,9 \pm 9,12 (50-79)	0,442
Krankheitsdauer	1,9 \pm 1,76 (0-7)	2,4 \pm 1,98 (0-7)	0,348
MMST z-Wert	-3,0 \pm 1,71 (-7,9-1,2)	-3,45 \pm 2,072 (-7,1-1,0)	0,340
MMST Rohwert	24,2 \pm 3,44 (14-30)	23,4 \pm 4,43 (13-30)	0,448
CDR global 0 : 0,5 : 1 : 2 : 3	0 : 49 : 39 : 3 : 0 0,8 \pm 0,34 (0,5-2) n=91	0 : 13 : 10 : 2 : 0 0,8 \pm 0,43 (0,5-2)	0,725

Fazekas-Score arithmetisch (n=112)	0,85 ± 0,64 (0-2,5)	0,55 ± 0,70 (0-3)	0,105
HSV-1 Effloreszenzen in der Anamnese ja : nein	42 : 50	2 : 23	< 0,001 [†]
s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	187,7 ± 117,60 (33,8-602,5)	5,86 ± 4,085 (1,2-19,0)	< 0,001
s-IgM _{HSV-1} [U/ml], % >25 U/ml (n)	3,8 ± 4,72 (0,0-26,7) 2,2 % (2)	1,8 ± 2,15 (0,0-10,9), 0% (0)	0,026
AI-IgG _{HSV-1/2}	1,30 ± 0,433 (0,6-2,9) n= 82*	1,27 ± 0,287 (1,1-1,7) n= 4*	
CSF-Aβ ₄₂ [ng/l]	474,4 ± 141,26 (228-844)	481 ± 143,7 (294-909)	0,992
CSF-Aβ ₄₀ [ng/l]	13368 ± 4419,7 (5060-26423)	12725 ± 3871,0 (6958-22500)	0,502
CSF-Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ -Quotient	0,037 ± 0,008 (0,02-0,06)	0,039 ± 0,007 (0,02-0,05)	0,157
CSF-tTau [ng/l]	821,2 ± 497,50 (191-3047)	718,3 ± 346,22 (270-1573)	0,637
CSF-pTau [ng/l]	95,0 ± 46,04 (32-231)	82,7 ± 33,63 (42-189)	0,456
T ⁺ : T ⁻	71 : 21 (77 % T ⁺)	17 : 8 (68 % T ⁺)	0,346 [†]
Q _{alb}	7,06 ± 3,33 (2,55-26,53) n= 91*	6,5 ± 2,20 (3,25-11,93)	0,831
Q _{unspec}	3,23 ± 1,657 (1,07-13,54) n= 91*	3,06 ± 1,118 (1,25-6,13)	0,865

Legende zu Tabelle 2: Klinische Parameter, AK-Biomarker and HSV-Biomarker stratifiziert nach HSV-1 Seropositivität. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite).

Aβ₄₂ bzw. Aβ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, ApoE: Apolipoprotein E, AI-IgG_{HSV-1/2}: Liquor zu Serum anti-HSV-1/2-IgG Antikörper Index, CDR: Clinical dementia rating scale, HSV: Herpes-Simplex-Virus, IgG bzw. IgM: Immunglobulin G bzw. M, MMST: Mini-Mental Status Test, MWU: Mann-Whitney-U Test, Q_{alb}: Liquor zu Serum Albumin-Quotient, Q_{unspec}: unspecific Liquor zu Serum IgG-Quotient, pTau: Phospho-Tau, s-IgG_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgG Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgM Titer, T: Tau-Pathologie (bestimmt durch CSF-pTau; ≥ 60 ng/l for T⁺), tTau: total Tau.

Fußnoten:

* Die AI-IgG_{HSV-1/2}-Werte von 9 Patienten in der seropositiven s-IgG_{HSV-1}-Gruppe und 21 Patienten in der seronegativen s-IgG_{HSV-1}-Gruppe lagen unter der Nachweisgrenze. Ein Fall in der seropositiven Gruppe konnte aufgrund eines fehlenden Q_{unspec} -Werts nicht bestimmt werden.

† Chi-Quadrat-Test.

‡ Der ApoE-Genotyp konnte in zwei Fällen in der seropositiven s-IgG_{HSV-1}-Gruppe aufgrund fehlender DNS-Proben nicht gemessen werden.

3.2 Intrathekale HSV-Antikörper und Alzheimer-Krankheit

3.2.1 Zusammenhänge von AI-IgG_{HSV-1/2} und Tau moduliert durch A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten bei HSV-1-seropositiven Patienten

Die folgenden Analysen wurden in der Subgruppe der HSV-1-seropositiven Patienten durchgeführt.

Die linearen Regressionsanalysen mit CSF-pTau oder CSF-tTau als abhängige Variable und dem Liquor zu Serum HSV-1/2-IgG Antikörper-Index (AI-IgG_{HSV-1/2}) als unabhängige Variable ergaben signifikante Modelle (Tabelle 3). AI-IgG_{HSV-1/2} hing signifikant und positiv mit CSF-pTau (Abb. 1.1; korrigiertes $R^2 = 0,140$, $p = 0,001$, $\beta = 0,389$, $p = 0,001$) und mit CSF-tTau (Abb. 1.2: korrigiertes $R^2 = 0,120$, $p = 0,001$, $\beta = 0,362$) zusammen (Abbildung 1.1 und Abbildung 1.2).

Ebenso ergaben sich signifikante Modelle in der linearen Regression mit CSF-pTau oder CSF-tTau als abhängiger Variable und mit CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient als unabhängiger Variable. Der CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient hing signifikant negativ mit CSF-pTau (korrigiertes $R^2 = 0,184$, $p < 0,001$, $\beta = -0,439$) und mit CSF-tTau (korrigiertes $R^2 = 0,179$, $p < 0,001$, $\beta = -0,433$) zusammen (Abbildung 1.3 und Abbildung 1.4).

Tabelle 3: Ergebnisse der linearen Regression mit CSF-pTau bzw. CSF tTau als abhängige Variable und AI-IgG_{HSV-1/2} als unabhängige bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK

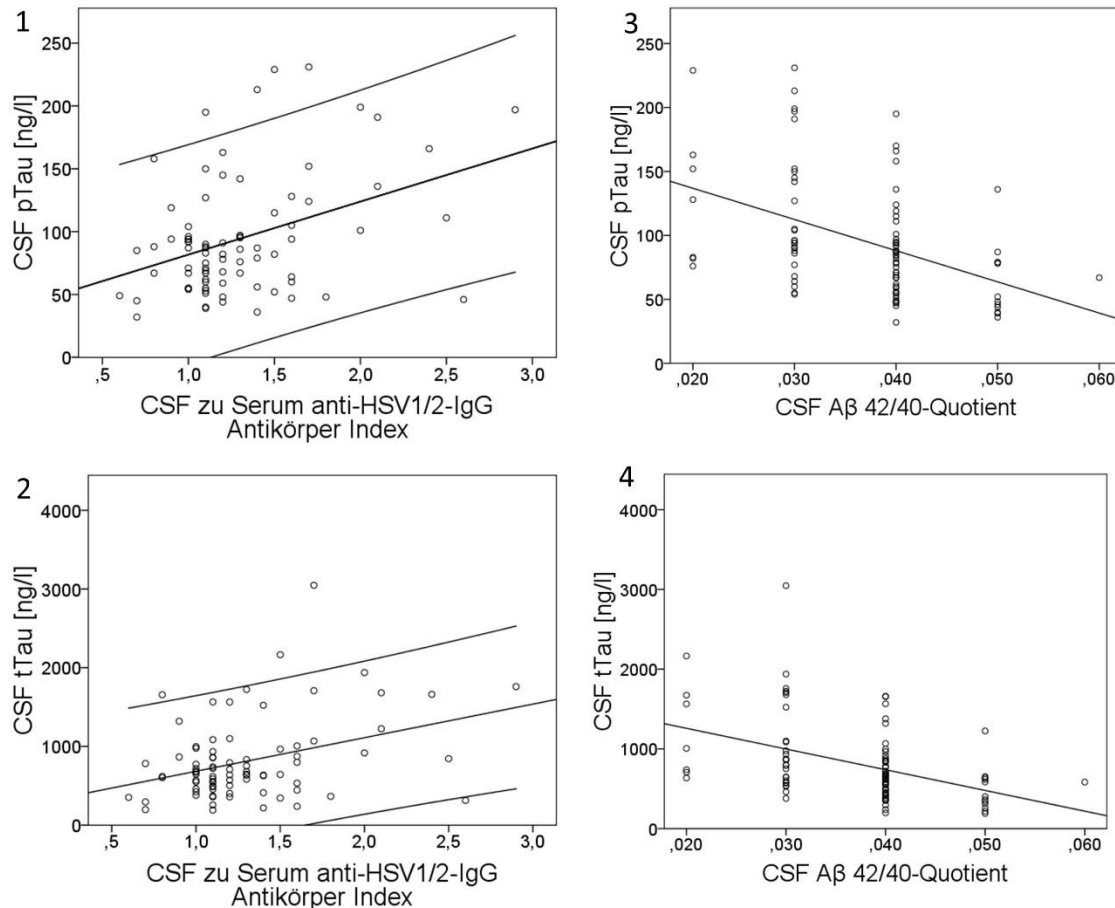
Abhängige Variable	Unabhängige Variable	korrigiertes R ² p-Wert	AI-IgG _{HSV-1/2}	CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	[AI-IgG _{HSV-1/2} * CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient] Interaktionsterm
			standardisierter β -Koeffizient, p-Wert		
CSF-pTau	A β ₄₂ /A β ₄₀ Quotient	R ² = 0,184 p < 0,001		β = -0,439 p < 0,001	-
	AI-IgG _{HSV-1/2}	R ² = 0,140 p = 0,001	β = 0,389 p = 0,001	-	-
	AI-IgG _{HSV-1/2} A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	R ² = 0,339 p < 0,001	β = 0,392 p < 0,001	β = -0,452 p < 0,001	-
	AI-IgG _{HSV-1/2} A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient AI-IgG _{HSV-1/2} * CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	R ² = 0,389 p < 0,001	β = 1,650 p = 0,001	β = 0,417 p= 0,208	β = -1,552 p = 0,008
CSF-tTau	A β ₄₂ /A β ₄₀ Quotient	R ² =0,179 p < 0,001		β = -0,433 p < 0,001	-
	AI-IgG _{HSV-1/2}	R ² = 0,120 p = 0,001	β = 0,362 p = 0,001	-	-
	AI-IgG _{HSV-1/2} A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	R ² = 0,294 p < 0,001	β = 0,366 p < 0,001	β = -0,424 p < 0,001	-
	AI-IgG _{HSV-1/2} A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient AI-IgG _{HSV-1/2} * CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	R ² = 0,369 p < 0,001	β = 1,63 p = 0,001	β = 0,454 p= 0,186	β = -1,568 p = 0,009

Legende zu Tabelle 3: Lineare Regressionsanalysen mit den abhängigen Variablen CSF-pTau bzw. CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2} bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK. Die Modelle wurden für den CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten und den Interaktionsterm [AI-IgG_{HSV-1/2} * CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient] kontrolliert. Das korrigierte R² zeigt die erklärte Varianz an. Das beste Modell für die abhängige Variable CSF-pTau und für CSF-tTau umfasst die Variablen AI-IgG_{HSV-1/2}, CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient und den Interaktionsterm [AI-IgG_{HSV-1/2} * CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient].

A β ₄₂ oder A β ₄₀: Amyloid 1-42 oder Amyloid 1-40, AI-IgG_{HSV-1/2}: CSF zu Serum-Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörperindex, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG bzw. IgM:

Immunglobulin G bzw. M, pTau: Phospho-Tau, tTau: Gesamt-Tau, s-IgG_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgG-Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgM-Titer.

Abbildung 1: Regressionsanalysen mit CSF pTau oder tTau als abhängige Variable und AI-IgG_{HSV-1/2} oder CSF-A β 42 / A β 40-Quotient als unabhängige Variable (Vgl. Vorveröffentlichung: Goldhardt, Freiberger et al., 2022)



Legende zu Abbildung 1: Lineare Regressionsmodelle bei seropositiven HSV-1-Patienten mit AK mit den abhängigen Variablen CSF-pTau (Abbildung 1.1) oder CSF-tTau (Abbildung 1.2) und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2} und Modelle mit den abhängigen Variablen CSF-pTau (Abbildung 1.3) oder CSF-tTau (Abbildung 1.4) und der unabhängigen Variable CSF-A β 42 / A β 40-Quotient als Streudiagramme mit 95% -Konfidenzintervallen in Abbildung 1.1 und Abbildung 1.2. AI-IgG_{HSV-1/2} hing signifikant mit CSF-pTau (korrigiertes R²= 0.140, p= 0.001, β = 0.389) und CSF-tTau (korrigiertes R²= 0.120, p= 0.001, β = 0.362) zusammen.

Die Regressionsanalysen mit CSF-pTau als abhängige Variable und AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-A β 42/A β 40-Quotient als unabhängige Variablen ergaben ein signifikantes Modell (Tabelle 3). AI-IgG_{HSV-1/2} hing signifikant positiv (β = 0,392)

und CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient signifikant negativ ($\beta = -0,452$) mit CSF-pTau zusammen.

Die entsprechende Regressionsanalyse mit CSF-tTau statt CSF-pTau als abhängige Variable ergab ebenfalls ein signifikantes Modell. AI-IgG_{HSV-1/2} hing signifikant positiv ($\beta = 0,366$) und CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient signifikant negativ ($\beta = -0,424$) mit CSF-tTau zusammen.

Die Regressionsanalysen unter Hinzunahme des Interaktionsterms [AI-IgG_{HSV-1/2} * CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient] zu den unabhängigen Variablen AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient und den abhängigen Variablen CSF-pTau oder CSF-tTau führten zu signifikanten Modellen.

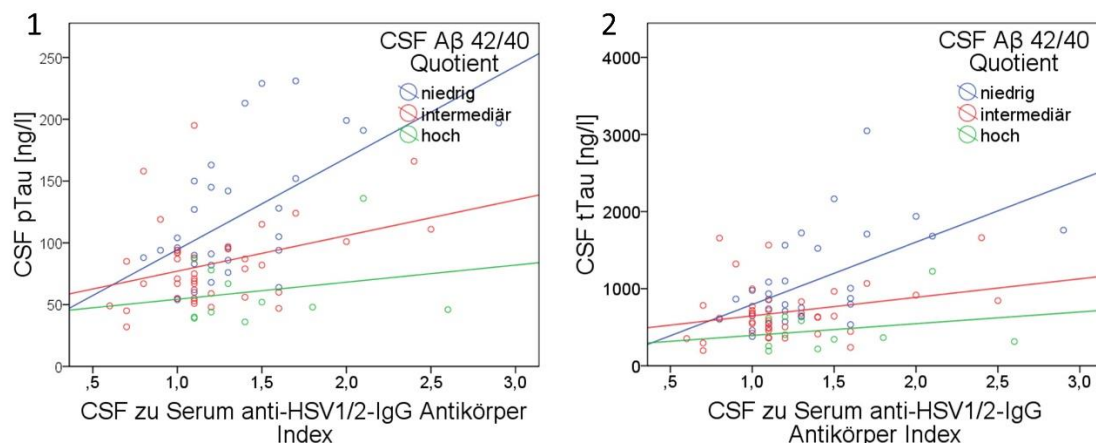
Der Interaktionsterm [AI-IgG_{HSV-1/2} * CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient] hing signifikant negativ mit CSF-pTau ($\beta = -1,552$) bzw. CSF-tTau ($\beta = -1,568$) zusammen und modulierte die signifikanten Zusammenhänge von AI-IgG_{HSV-1/2} mit CSF-pTau oder CSF-tTau (Tabelle 3).

Um den Effekt näher zu betrachten, wurden die Patienten anhand des CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten in drei gleichgroße Gruppen aufgeteilt; niedrig, mittel und hoch. Es zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-pTau oder CSF-tTau am stärksten in der Gruppe der niedrigen CSF- $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten war (Abbildung 2).

In der Gruppe mit dem niedrigsten Terzil der $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten betrug das korrigierte R^2 für den Zusammenhang zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-pTau 0,313 ($p = 0,001$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,581$), in der Gruppe mit dem intermediären Terzil der $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten betrug das korrigierte R^2 0,164 ($p = 0,084$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,478$) und in der Gruppe mit der höchsten Terzil der $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten betrug das korrigierte R^2 -0,015 ($p = 0,518$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,107$) (Abbildung 2.1).

Auch für tTau ergab sich nur für die Gruppe mit dem niedrigsten Terzil der A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten ein signifikantes Modell für den Zusammenhang zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-tTau mit einem korrigierten R² von 0,278 ($p = 0,002$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,551$). In den Gruppen mit dem intermediären Terzil von A β ₄₂/A β ₄₀ und dem höchsten Terzil ergaben sich keine signifikanten Modelle (Abbildung 2.2).

Abbildung 2: Lineare Regressionsmodelle mit CSF pTau oder tTau als abhängige Variable und AI-IgG_{HSV-1/2} als unabhängige Variable stratifiziert nach niedrigem, intermediärem und hohem CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten bei HSV-1-seropositiven Patienten mit Alzheimer-Krankheit (Vgl. Vorveröffentlichung: Goldhardt, Freiburger et al., 2022)



Legende zu Abbildung 2: Die Variable A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient wurde in drei Gruppen von niedrig, mittel und hoch stratifiziert.

2.1: Lineare Regression mit der abhängigen Variablen CSF-pTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}

2.2: Lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}

A β ₄₂ oder A β ₄₀: Amyloid 1-42 oder Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG: Immunglobulin G, pTau: Phospho-Tau, tTau: Gesamt-Tau.

In einer Post-hoc-Analyse wurde untersucht, ob der Interaktionseffekt der CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten eher von CSF-A β ₄₂ als niedrigem Dividenten oder von CSF-A β ₄₀ als hohem Divisor ausging. In Abbildung 3 sind die linearen Regressionsanalysen mit niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationen von

CSF-A β ₄₀ bzw. CSF-A β ₄₂ dargestellt. Es zeigte sich, dass eher hohe CSF-A β ₄₀-Konzentrationen als niedrige CSF-A β ₄₂-Konzentrationen den Einfluss der CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten mit AI-IgG_{H₁SV-1/2} auf CSF-pTau bzw. CSF-tTau erklärten.

Die lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-pTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{H₁SV-1/2} (Abbildung 3.1) ergab: In der Gruppe des niedrigsten Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,122 ($p = 0,041$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,395$), in der Gruppe des intermediären Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,003 ($p = 0,139$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,203$) und in der Gruppe des höchsten Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,179 ($p = 0,014$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,458$).

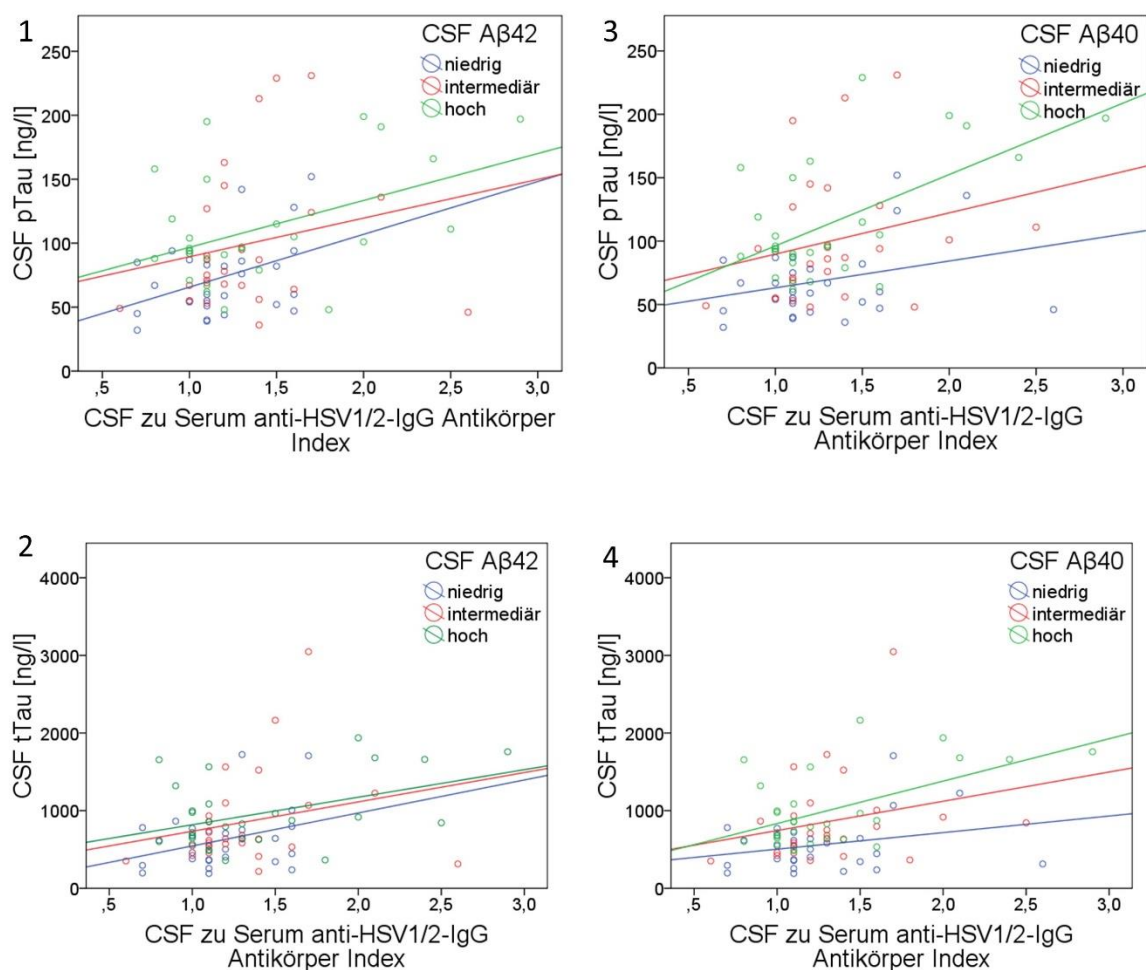
Die lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{H₁SV-1/2} (Abbildung 3.2) ergab: In der Gruppe des niedrigsten Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,076 ($p = 0,089$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,333$), in der Gruppe des intermediären Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,013 ($p = 0,256$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,227$) und in der Gruppe des höchsten Terzils von A β ₄₂ betrug das korrigierte R² 0,158 ($p = 0,434$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,021$).

Die lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-pTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{H₁SV-1/2} (Abbildung 3.3) ergab: In der Gruppe des niedrigsten Terzils von A β ₄₀ betrug das korrigierte R² 0,033 ($p = 0,182$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,265$), in der Gruppe des intermediären Terzils von A β ₄₀ betrug das korrigierte R² 0,014 ($p = 0,260$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,234$) und in der Gruppe des höchsten Terzils von A β ₄₀ betrug das korrigierte R² 0,271 ($p = 0,002$, $\beta_{AI-IgG_{H_1SV-1/2}} = 0,544$).

Die lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{H₁SV-1/2} (Abbildung 3.4) ergab: In der Gruppe des

niedrigsten Terzils von A β 40 betrug das korrigierte R² 0,050 ($p = 0,135$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,295$), in der Gruppe des intermediären Terzils von A β 40 betrug das korrigierte R² 0,009 ($p = 0,282$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,224$) und in der Gruppe des höchsten Terzils von A β 40 betrug das korrigierte R² 0,328 ($p = 0,001$, $\beta_{AI-IgG_{HSV-1/2}} = 0,593$).

Abbildung 3: Lineare Regressionsmodelle mit CSF pTau oder tTau als abhängige Variable und AI-IgG_{HSV-1/2} als unabhängige Variable stratifiziert nach Terzilen von CSF-A β ₄₂ respektive CSF-A β ₄₀ in niedrig, mittel und hoch in seropositiven Patienten mit Alzheimer-Krankheit (Vgl. Vorveröffentlichung: Goldhardt, Freiburger et al., 2022)



Legende zu Abbildung 3:

- 3.1: Lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-pTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}
- 3.2: Lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}
- 3.3: Lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-pTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}

3.4: Lineare Regression mit der abhängigen Variable CSF-tTau und der unabhängigen Variable AI-IgG_{HSV-1/2}
A β 42 oder A β 40: Amyloid 1-42 oder Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG: Immunglobulin G, pTau: Phospho-Tau, tTau: Gesamt-Tau.

Alle dargestellten Modelle mit AI-IgG_{HSV-1/2} als unabhängige Variable wurden kontrolliert für die Variablen Alter, Geschlecht, CDR und ApoE Epsilon 4 Allelhäufigkeit. Keine der Variablen konnte als aufgenommene unabhängige Variable das jeweilige Modell verbessern.

3.2.2 Korrelationsanalysen

3.2.2.1 HSV und CSF AK Biomarker

Die einzigen positiven Korrelationen zwischen Biomarkern der AK und HSV-Biomarkern waren positive Korrelationen zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} mit CSF-pTau (Rho= 0,283) und mit CSF-tTau (Rho= 0,264). CSF-AK-Biomarker korrelierten signifikant untereinander. Der CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient korrelierte signifikant negativ mit CSF-pTau (Rho= -0,469) und CSF-tTau (Rho= -0,476). HSV-Antikörper IgM und IgG korrelierten nicht untereinander. Alle Korrelationen sind in Tabelle 4 einsehbar.

Tabelle 4: Korrelationen von HSV-Biomarkern und Biomarkern der Alzheimer-Krankheit bei HSV-1-seropositiven Patienten mit Alzheimer-Krankheit

Variable Rho/ p-Wert	CSF- A β ₄₂ [ng/l]	CSF- A β ₄₀ [ng/l]	CSF- A β ₄₂ /A β ₄₀ - Quotient	CSF- tTau [ng/l]	CSF- pTau [ng/l]	s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	s- IgM _{HSV-1} [U/ml]	Al- IgG _{HSV-1/2}
CSF-A β ₄₂ [ng/l]		0,748 < 0,001	0,151 0,152	0,217 0,038	0,280 0,007	-0,099 0,350	0,026 0,807	0,056 0,618
CSF-A β ₄₀ [ng/l]			-0,486 < 0,001	0,542 < 0,001	0,578 < 0,001	-0,099 0,345	-0,064 0,547	0,107 0,338
CSF- A β ₄₂ /A β ₄₀ - Quotient				-0,476 < 0,001	-0,469 < 0,001	0,043 0,614	0,172 0,102	-0,050 0,658
CSF-tTau [ng/l]					0,968 < 0,001	0,064 0,544	-0,032 0,764	0,264 0,017
CSF- pTau [ng/l]						0,010 0,924	-0,043 0,683	0,283 0,010
s-IgG _{HSV-1}							0,127 0,228	0,253 0,015
s-IgM _{HSV-1}								-0,074 0,484

Legende zu Tabelle 4: Spearman-Rho-Korrelationsanalysen von HSV-Biomarkern

untereinander und mit AK-CSF-Biomarkern bei seropositiven HSV-1-Patienten mit AK. Von allen serologischen HSV-Titern war nur der Al-IgG_{HSV-1/2} signifikant positiv mit CSF-pTau und CSF-tTau korreliert.

A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, ApoE: Apolipoprotein E, Al-IgG_{HSV-1/2}: CSF zu Serum-Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörperindex, CDR: Clinical dementia rating scale, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG oder IgM: Immunglobulin G oder M, MMST: Mini-Mental Status Test, MWU: Mann-Whitney-U-Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: Gesamt-Tau, s-IgG_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1 -IgG-Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgM-Titer.

3.2.2.2 HSV-Biomarker und klinische Parameter

Zwischen den erhobenen serologischen HSV-Biomarkern und den klinischen Parametern ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelationen der HSV-Biomarker mit klinischen Parametern in HSV-1-seropositiven Patienten mit AK

Variable	Rho /	s-IgG _{HSV-1}	s-IgM _{HSV-1}	AI-IgG _{HSV-1/2}
	p-Wert	[U/ml] (n= 92)	[U/ml] (n= 92)	(n= 82)
Alter [Jahre]		-0,093	-0,139	0,116
		0,378	0,187	0,299
Alter bei		-0,085	-0,080	0,153
Symptombeginn		0,421	0,450	0,171
Dauer der AK		-0,040	-0,208	-0,126
Symptome [Jahre]		0,703	0,047	0,261
MMST		0,017	-0,034	0,017
z-score		0,874	0,749	0,879
MMST		0,097	-0,010	-0,004
Rohwert		0,359	0,924	0,974
Global CDR		0,055	-0,031	-0,062
		0,607	0,773	0,580
ApoE Epsilon 4		-0,165	0,058	0,074
Allelhäufigkeit		0,120	0,589	0,514

Legende zu Tabelle 5: Korrelationen der HSV-Biomarker mit klinischen Parametern bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK.

AK: Alzheimer-Krankheit, ApoE: Apolipoprotein E, AI-IgG_{HSV-1/2}: CSF zu Serum-Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörperindex, CDR: Clinical dementia rating scale, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG oder IgM : Immunglobulin G oder M, MMST: Mini-Mental Status Test, s-IgG_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgG-Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgM-Titer.

3.2.2.3 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Tau-Pathologie

Weitere Subgruppenanalysen wurden nach ATN-System (vgl. Jack et al., 2018) vorgenommen. Dabei wurden HSV-1-seropositive Patienten stratifiziert nach Tau-Pathologie. Als Cut-Off für den Nachweis der Taupathologie wurde der Liquorwert > 60 ng/l gewählt. Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patientengruppen eingeteilt in Patienten mit Tau-Pathologie (T+) und ohne Tau-Pathologie (T-). In T+ zeigten sich signifikant höhere Werte für CSF-A β ₄₂ und CSF-A β ₄₀ sowie signifikant niedrige CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten.

Tabelle 6: HSV-1-seropositive Patienten mit AK eingeteilt nach Tau-Pathologie

Variable	A+T-N+ (n= 21)	AD A+T+N+ (n= 71)	P-Wert (MWU, Chi ²)
Geschlecht weiblich : männlich	10 : 11 (47,6 % weiblich)	41 : 30 (57,7 % weiblich)	0,412
Alter [Jahre]	67,1 ± 9,04 (53-83)	69,6 ± 8,19 (48-87)	0,301
Alter bei Symptombeginn [Jahre]	65,5 ± 9,20 (52-82)	67,6 ± 8,01 (47-86)	0,462
Dauer der AK Symptome [Jahre]	1,5 ± 1,78 (0-6)	2,1 ± 1,75 (0-7)	0,129
MMSE z-score	-3,3 ± 2,00 (-7,9- -0,4)	-2,9 ± 1,62 (-7,2- 1,2)	0,710
MMSE Rohwert	24,4 ± 3,75 (14-28)	24,2 ± 3,37 (14-30)	0,722
Global CDR 0 : 0,5 : 1 : 2 : 3	0 : 13 : 7 : 1 : 0 0,74 ± 0,375 (0,5-2)	0 : 37 : 32 : 2 : 0 0,75 ± 0,336 (0,5-2)	0,606
s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	188,7 ± 123,20 (33,8-569,1)	187,5 ± 116,74 (49,1-602,5)	0,759
s-IgM _{HSV-1} [U/ml]	4,2 ± 3,49 (0,0-13,9)	3,62 ± 5,05 (0,0 - 26,7)	0,177
AI-IgG _{HSV-1/2}	1,2 ± 0,44 (0,6-2,6) n= 20*	1,33 ± 0,431 (0,7-2,9) n= 62*	0,322
CSF-Aβ ₄₂ [ng/l]	395,8 ± 100,77 (232-580)	497,66 ± 143,66 (228-844)	0,004
CSF-Aβ ₄₀ [ng/l]	9520 ± 2523 (5060-13442)	14506 ± 4221,2 (5900-26423)	< 0,001
CSF-Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ -Quotient	0,042 ± 0,0063 (0,03-0,05)	0,035 ± 0,008 (0,02-0,06)	< 0,001
CSF-tTau [ng/l]	346,5 ± 87,56 (191-503)	949,9 ± 485,04 (445-3047)	< 0,001
CSF-pTau [ng/l]	48,2 ± 7,05 (32-59)	108,8 ± 43,48 (60-231)	< 0,001
ApoE Epsilon 4 Allelhäufigkeit 0 : 1 : 2	8 : 9 : 4	28 : 29 : 12 n= 69 [‡]	0,974
Q _{alb}	7,6 ± 2,23	6,9 ± 3,59	0,064

	(4,1-11,9)	(2,6-26,5) n= 70*	
Q _{unspec}	3,4 ± 1,11 (1,9-5,2)	3,2 ± 1,78 (1,0-13,5) n= 70*	0,109

Legende zu Tabelle 6: HSV-1-seropositive Patienten mit AK, stratifiziert nach ATN-System T+/T-. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite).

Signifikante Unterschiede ergaben sich nur in den CSF-AK-Biomarkern. In T+ waren CSF-A β ₄₂, CSF-A β ₄₀ and CSF-pTau und CSF-tTau erhöht und CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient verringert im Vergleich zu T-.

AK: Alzheimer-Krankheit, A β ₄₂ oder A β ₄₀: Amyloid 1-42 oder Amyloid 1-40, ApoE:

Apolipoprotein E, AI-IgG_{HSV-1/2}: CSF zu Serum-Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörperindex, CDR: Clinical dementia rating scale, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG oder IgM: Immunglobulin G oder M, MMST: Mini-Mental Status Test, MWU: Mann-Whitney-U-Test, Q_{alb}: CSF/Serum Albumin-Quotient, Q_{unspec}: unspezifischer CSF zu Serum-IgG-Quotient, pTau: Phospho-Tau, s-IgG_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgG-Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer Anti-HSV-1-IgM-Titer, T: Tau-Pathologie (Grenzwert in CSF-pTau, ≥ 60 ng/l für T+), tTau: Gesamt-Tau.

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-tTau (Rho= 0,336) respektive CSF-pTau (Rho= 0,364) in der T+ Subgruppe, nicht jedoch in der T- Subgruppe.

Wiederum korrelierte AI-IgG_{HSV-1/2} signifikant positiv mit dem CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten in der T- Subgruppe (Rho= 0,568), nicht jedoch in der T+ Subgruppe. Alle weiteren Korrelationen waren nicht signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationen zwischen HSV Biomarkern und Liquor-Biomarkern der AK in HSV-1-seropositiven Patienten mit AK stratifiziert nach Tau-Pathologie

T+									
Variable Rho/ p-Wert	CSF- A β ₄₂ [ng/l]	CSF- A β ₄₀ [ng/l]	CSF-A β ₄₂ / A β ₄₀ - Quotient	CSF-tTau [ng/l]	CSF- pTau [ng/l]	s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	s-IgM _{HSV-1} [U/ml]	AI- IgG _{HSV-1/2}	T+
	CSF-A β ₄₂ [ng/l]	-	0,713 < 0,001	0,327 0,005	-0,005 0,964	0,094 0,438	-0,117 0,331	0,177 0,140	
CSF-A β ₄₀ [ng/l]	0,858 < 0,001	-	-0,366 0,002	0,311 0,008	0,373 0,001	-0,107 0,374	0,068 0,576	0,034 0,795	
CSF- A β ₄₂ /A β ₄₀ - Quotient	0,128 0,582	-0,342 0,129	-	-0,333 0,005	-0,313 0,008	0,021 0,861	0,133 0,269	-0,161 0,212	
T- CSF-tTau [ng/l]	0,133 0,565	0,434 0,049	-0,474 0,030	-	0,936 < 0,001	0,153 0,204	0,108 0,371	0,336 0,008	T+
CSF-pTau [ng/l]	0,163 0,480	0,461 0,035	-0,573 0,007	0,800 < 0,001	-	0,069 0,569	0,106 0,381	0,364 0,004	
s-IgG _{HSV-1}	-0,058 0,803	-0,144 0,533	0,273 0,231	0,283 0,213	-0,095 0,683	-	0,195 0,103	0,095 0,462	
s-IgM _{HSV-1}	-0,241 0,294	-0,281 0,217	0,281 0,213	0,126 0,585	0,038 0,871	-0,176 0,445	-	0,139 0,282	
AI-IgG _{HSV-1/2}	0,310 0,183	0,056 0,816	0,568 0,009	-0,056 0,585	-0,034 0,888	0,050 0,834	0,436 0,055	-	
T-									

Legende zu Tabelle 7: Spearman-Rho-Korrelationen zwischen HSV-Biomarkern und CSF-AK-Biomarkern in 71 T + (grau unterlegt) und 21 T- HSV-1-seropositiven AK-Patienten. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt.

AK: Alzheimer-Krankheit, A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, AI-IgG_{HSV-1/2}: CSF zu Serum-Anti-HSV-1/2-IgG-Antikörperindex, CSF: Liquor cerebrospinalis, HSV: Herpes-simplex-Virus, IgG oder IgM: Immunglobulin G oder M, s-IgG_{HSV-1}: Anti-HSV-1-IgG-Titer im Serum, s-IgM_{HSV-1}: Anti-HSV-1-IgM-Titer im Serum, pTau: Phospho-Tau, tTau: Gesamt-Tau, T +: Tau-Pathologie (Grenzwert in CSF -pTau; ≥ 60 ng/l für Positivität), T -: keine Tau-Pathologie (Grenzwert in CSF-pTau, <60 ng/l für Negativität), tTau: Gesamt-Tau.

3.3 HSV-Effloreszenzen und Biomarker der Alzheimer-Krankheit

Es konnten insgesamt 92 HSV-1-seropositive Patienten ausgewertet werden. Davon wiesen 42 Patienten (45,7%) in der Anamnese HSV-Effloreszenzen auf und 50 Patienten (54,3%) keine HSV-Effloreszenzen. Die demographischen und klinischen Daten sind in Tabelle 8 einzusehen. In der Gruppe der Patienten mit HSV-Effloreszenzen war der Anteil von Frauen höher als in der Gruppe ohne HSV-Effloreszenzen ($p=0,047$). Die anderen Variablen zeigten keine signifikant unterschiedliche Ausprägung (Tabelle 8).

Tabelle 8: Demographische und klinische Daten der HSV-1-seropositiven Patienten im Vergleich zwischen Gruppen ohne und mit HSV-Effloreszenzen

Variable	Keine HSV-Effloreszenzen	HSV-Effloreszenzen	P (MWU, χ^2)
Anzahl	50 (54,3 %)	42 (45,7 %)	
Frauen : Männer	23 : 27 (46,0 % weiblich)	28 : 14 (66,7 % weiblich)	0,047 [†]
Alter bei Lumbalpunktion in Jahren	69,7 ± 8,21 (50-84)	68,8 ± 8,98 (49-86)	0,897
früherkrankt (≤65 J.) : späterkrankt (>65 J.)	14 : 36	16 : 26	0,304 [†]
MMST Rohwert	24,2 ± 3,60 (14-30)	24,3±3,28 (14-29)	0,934
CDR global 0 : 0,5 : 1 : 2 : 3	0 : 29 : 19 : 2 : 0 0,8 ± 0,35 (0,5-2)	1 : 19 : 20 : 1 : 0 0,8 ± 0,33 (0,5-2) n=41	0,529
ApoE ε 4 Allelhäufigkeit 0/1/2	19/21/9 n= 49	17/17/7 n=41	0,965 [†]

Legende Tabelle 8: Demographische und klinische Daten der HSV-1-seropositiven Patienten im Vergleich zwischen Gruppen ohne und mit HSV-Effloreszenzen. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite).

ApoE: Apolipoprotein E, CDR: Clinical dementia rating scale, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MMST: Mini-Mental Status Test, MWU: Mann-Whitney-U Test,

† Chi-Quadrat-Test

3.3.1 Gruppenunterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV-seropositiven Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen

Um zu überprüfen, ob sich im HSV-1-seropositiven Patientenkollektiv die Mittelwerte der Biomarker der AK zwischen den Patientengruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen unterschieden, wurden Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für CSF-A β ₄₂ (p=0,953), CSF-A β ₄₀ (p=0,684), CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotient (p=0,321), tTau (p=0,701) und pTau (p=0,848) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei HSV-1-seropositiven Patienten in den Gruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen

Variable	Keine HSV-Effloreszenzen	HSV-Effloreszenzen	P (MWU)
CSF-A β ₄₂ [ng/l]	478,0 ± 149,94 (232-844)	470,2 ± 131,85 (228-778)	0,953
CSF-A β ₄₀ [ng/l]	13710 ± 4701,1 (7125-18893)	12960 ± 4077,9 (5060-21900)	0,684
CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	0,037 ± 0,008 (0,02-0,05)	0,038 ± 0,0085 (0,02-0,06)	0,589
CSF-tTau [ng/l]	795,1 ± 432,06 (191-1759)	832,5 ± 570,48 (238-3047)	0,701
CSF-pTau [ng/l]	93,0 ± 40,10 (32-197)	97,3 ± 52,66 (40-231)	0,848

Legende zu Tabelle 9: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei HSV-seropositiven Patienten in den Gruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite). A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

Um zu überprüfen, ob sich bei HSV-seropositiven Patienten die Titer der HSV-Antikörper zwischen den Patientengruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen unterschieden, wurden Mann Whitney-U-Tests durchgeführt. Es ergaben sich

keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. Serologischer Antikörpern und AI-IgG_{HSV-1/2} (Tabelle 10).

Tabelle 10: HSV-Biomarker bei HSV-seropositiven Patienten in Serum und Liquor in den Gruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen

Variable	Keine HSV-Effloreszenzen	HSV-Effloreszenzen	P (MWU)
s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	189,0 ± 126,78 (33,8-602,5)	185,1 ± 107,00 (61,8-569,1)	0,938
s-IgM _{HSV-1} [U/ml]	4,4 ± 4,99 (0,0-26,7)	3,0 ± 4,32 (0,0-25,8)	0,064
AI-IgG _{HSV-1/2}	1,35 ± 0,503 (0,6-2,9) n= 43	1,25 ± 0,338 (0,8-2,4) n= 39	0,445

Legende Tabelle 10: HSV-Biomarker bei HSV-seropositiven Patienten in Serum und Liquor in den Gruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen. Darstellung: Mittelwert ± SD (Spannweite). AI-IgG_{HSV-1/2}: Liquor zu Serum anti-HSV-1/2-IgG Antikörper Index, HSV: Herpes-Simplex-Virus, IgG bzw. IgM: Immunglobulin G bzw. M, MWU: Mann-Whitney-U Test, s-IgG_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgG Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgM,

3.3.2 Unterschiede der AK-Biomarker zwischen früherkranken und späterkranken Patienten mit Alzheimer-Krankheit (bei HSV-1-seropositiven)

Die HSV-1-seropositiven Patienten wurden in Früherkrankte mit einem AK-Erkrankungsbeginn bis zum 65. Lebensjahr und Späterkrankte mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 65. Lebensjahr aufgeteilt, um zu prüfen, ob sich die Zusammenhänge von Effloreszenzen und AK-Biomarker aufgrund des Erkrankungsalters unterschiedlich darstellen. Früh- und späterkrankt bezieht sich im Folgenden immer auf den Beginn der Symptome der Alzheimer-Krankheit, nicht auf den Zeitpunkt des Auftretens der HSV-Symptomatik. In Tabelle 11 sind die Unterschiede zwischen den früh- und späterkranken Patienten mit AK dargestellt. Keine der beiden Erkrankungsaltergruppen unterschied sich in dem Auftreten von Effloreszenzen. Die Späterkrankten wiesen signifikant höhere Konzentrationen von Aβ₄₂ (p=0,017), Aβ₄₀ (p=0,001), pTau (p=0,021) und tTau (p=0,025) im Liquor auf und zeigten niedrigere

A β 42/40-Quotienten ($p=0,045$) bei nicht signifikant unterschiedlicher klinischer Schwere (CDR) und Krankheitsdauer. Die Späterkrankten wiesen signifikant höhere Fazekas-Scores und damit mehr Läsionen im T2-FLAIR des cMRT, $p<0,001$, auf.

Tabelle 11: Charakteristika der HSV-1-seropositiven Patienten stratifiziert nach Erkrankungsalter

Variable	Früherkrankte (≤ 65 Jahre)	Späterkrankte (> 65 Jahre)	P (MWU, Ch^2)
Anzahl	30 (32,6 %)	62 (67,4 %)	
Frauen : Männer	15 : 15 (50,0 % weiblich)	36 : 26 (58,1% weiblich)	0,466 [†]
Alter bei Symptombeginn	57,2 \pm 4,78 (47-64)	71,90 \pm 4,46 (65-86)	< 0,001
Krankheitsdauer in Jahren	2,0 \pm 2,07 (0-7)	1,9 \pm 1,61 (0-6)	0,765
MMST Rohwert	23,9 \pm 3,78 (14-29)	24,4 \pm 3,28 (14-30)	0,563
CDR global 0 : 0,5 : 1 : 2 : 3	0 : 14 : 15 : 1 : 0 0,8 \pm 0,34 (0,5-2)	1 : 34 : 24 : 2 : 0 0,7 \pm 0,35 (0-2)	0,328
Fazekas-Score arithmetisch (n=112)	0,52 \pm 0,616 (0-2,5)	1,00 \pm 0,597 (0-3)	< 0,001
HSV-Effloreszenzen in der Anamnese berichtet : nicht berichtet	16:14	26:36	0,304 [†]
ApoE ϵ 4 Allelhäufigkeit 0 : 1 : 2	14 : 9 : 6 n= 29	22 : 29 : 10 n= 61	0,332 [†]
s-IgG _{HSV-1} [U/ml]	191,3 \pm 120,71 (33,8-602,5)	186,0 \pm 116,96 (49,1-569,1)	0,733
s-IgM _{HSV-1} [U/ml]	4,63 \pm 5,547 (0-25,8)	3,31 \pm 4,253 (0-26,7)	0,219
AI-IgG _{HSV-1/2}	1,26 \pm 0,397 (0,6-2,1) n= 27	1,32 \pm 0,451 (0,7-2,9) n= 55	0,691
CSF-A β ₄₂ [ng/l]	422,9 \pm 105,56 (232-643)	499,3 \pm 150,10 (228-844)	0,017

CSF-A β ₄₀ [ng/l]	11210 \pm 3527,6 (5060-19233)	14412 \pm 4452,8 (5900-26423)	0,001
CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	0,040 \pm 0,0669 (0,03-0,05)	0,036 \pm 0,0088 (0,02-0,06)	0,045
CSF-tTau [ng/l]	710,8 \pm 564,73 (191-3047)	861,3 \pm 458,36 (218-2165)	0,021
CSF-pTau [ng/l]	83,4 \pm 45,61 (32-231)	100,6 \pm 45,55 (36-229)	0,025

Legende Tabelle 11: Charakteristika der HSV-1-seropositiven Patienten stratifiziert nach Erkrankungsalter. Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite).

A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, ApoE: Apolipoprotein E, CDR: Clinical dementia rating scale, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MMST: Mini-Mental Status Test, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau., AI-IgG_{HSV-1/2}: Liquor zu Serum anti-HSV-1/2-IgG Antikörper Index, IgG bzw. IgM: Immunglobulin G bzw. M, s-IgG_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgG Titer, s-IgM_{HSV-1}: serologischer anti-HSV-1-IgM

3.3.2.1 Unterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV-1-seropositiven früherkrankten Patienten mit AK mit und ohne HSV-Effloreszenzen

Um zu überprüfen, ob sich in der Subgruppe der früherkrankten Patienten mit AK Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Effloreszenzen ergaben, wurden mittels MWU-Tests die Gruppenunterschiede der Biomarker der AK untersucht. In der Gruppe der Früherkrankten ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 12).

Tabelle 12: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei HSV-1-seropositiven früherkranken (≤ 65 Jahre) Patienten mit AK stratifiziert nach HSV-Effloreszenzen

Variable	Keine HSV-Effloreszenzen n= 14	HSV-Effloreszenzen n= 16	P (MWU)
CSF-A β_{42} [ng/l]	402,7 \pm 96,72 (232-577)	440,5 \pm 112,80 (253-643)	0,334
CSF-A β_{40} [ng/l]	10940 \pm 3632,9 (5800-19233)	11447 \pm 3534,5 (5060-17400)	0,697
CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotient	0,039 \pm 0,0073 (0,03-0,05)	0,040 \pm 0,0063 (0,03-0,05)	0,541
CSF-tTau [ng/l]	595,2 \pm 337,07 (191-1225)	811,9 \pm 703,39 (369-3047)	0,400
CSF-pTau [ng/l]	77,1 \pm 37,58 (32-150)	88,9 \pm 52,23 (44-231)	0,423

Legende Tabelle 12: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei HSV-1-seropositiven früherkranken (≤ 65 Jahre) Patienten mit AK stratifiziert nach HSV-Effloreszenzen

Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite)

A β_{42} bzw. A β_{40} : Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

3.3.2.2 Unterschiede der AK-Biomarker zwischen HSV-1-seropositiven späterkranken Patienten mit AK mit und ohne HSV-Effloreszenzen

Um zu überprüfen, ob sich in der Gruppe der späterkranken Patienten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen ergaben, wurden mittels MWU-Tests die Gruppenunterschiede der Biomarker der AK untersucht. In der Gruppe der Späterkranken ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 13).

Tabelle 13: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei späterkranken (>65 Jahre) HSV-1-seropositiven Patienten stratifiziert nach HSV-Effloreszenzen

Variable	Keine HSV-Effloreszenzen n= 36	HSV-Effloreszenzen n= 26	P (MWU)
CSF-A β ₄₂ [ng/l]	507,2 \pm 157,66 (232-844)	488,4 \pm 141,29 (228-778)	0,721
CSF-A β ₄₀ [ng/l]	14788 \pm 4666,4 (7900-26423)	13891 \pm 4172,4 (5900-21900)	0,700
CSF-A β ₄₂ /A β ₄₀ -Quotient	0,036 \pm 0,0088 (0,02-0,05)	0,037 \pm 0,0089 (0,02-0,06)	0,842
CSF-tTau [ng/l]	872,9 \pm 443,78 (218-1759)	845,2 \pm 486,25 (238-2165)	0,507
CSF-pTau [ng/l]	99,2 \pm 39,82 (36-197)	102,5 \pm 53,27 (40-229)	0,797

Legende Tabelle 13: Biomarker der Alzheimer-Krankheit bei späterkranken (>65 Jahre) HSV-1-seropositiven Patienten stratifiziert nach HSV-Effloreszenzen

Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite)

A β ₄₂ bzw. A β ₄₀: Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

3.3.2.3 Unterschiede zwischen früh- und späterkranken Patienten mit AK stratifiziert nach dem Auftreten von Effloreszenzen

Stratifiziert nach dem Auftreten von HSV-Effloreszenzen wurden Unterschiede zwischen Früh- und Späterkranken hinsichtlich der Ausprägung der Liquor-Biomarker der AK bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK untersucht. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Früh- und Späterkranken in der Gruppe ohne HSV-Effloreszenzen (Tabelle 14), nicht jedoch in der Gruppe mit HSV-Effloreszenzen (Tabelle 15). In der Gruppe der HSV-serologisch positiven Patienten ohne HSV-Effloreszenzen zeigten die Späterkranken signifikant höhere Konzentrationen von A β ₄₂, A β ₄₀, tTau und pTau im Liquor, aber keinen signifikant unterschiedlichen CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten (Tabelle 14 und Tabelle 15). Abbildung 4 zeigt die jeweiligen Unterschiede von CSF-A β ₄₂ im Boxplot.

Tabelle 14: Liquor-Biomarker der AK von früh- und späterkrankten HSV-1-seropositiven Patienten mit AK ohne HSV-Effloreszenzen

Variable	Früherkrankt (≤ 65 J.), Keine HSV-Effloreszenzen n= 14	Späterkrankt (>65 J.), Keine HSV-Effloreszenzen n= 36	P (MWU)
CSF-A β_{42} [ng/l]	402,7 \pm 96,72 (232-577)	507,2 \pm 157,66 (232-844)	0,020
CSF-A β_{40} [ng/l]	10940 \pm 3632,9 (5800-19233)	14788 \pm 4666,4 (7900-26423)	0,008
CSF-A β_{42} /A β_{40} - Quotient	0,039 \pm 0,0073 (0,03-0,05)	0,036 \pm 0,0088 (0,02-0,05)	0,205
CSF-tTau [ng/l]	595,2 \pm 337,07 (191-1225)	872,8 \pm 443,78 (218-1759)	0,032
CSF-pTau [ng/l]	77,1 \pm 37,58 (32-150)	99,2 \pm 39,82 (36-197)	0,050

Legende Tabelle 14: Liquor-Biomarker der AK von früh- und späterkrankten HSV-1-seropositiven Patienten mit AK ohne HSV-Effloreszenzen

Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite)

A β_{42} bzw. A β_{40} : Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

Tabelle 15: Liquor-Biomarker von früh- und späterkrankten HSV-1-seropositiven Patienten mit AK mit HSV-Effloreszenzen

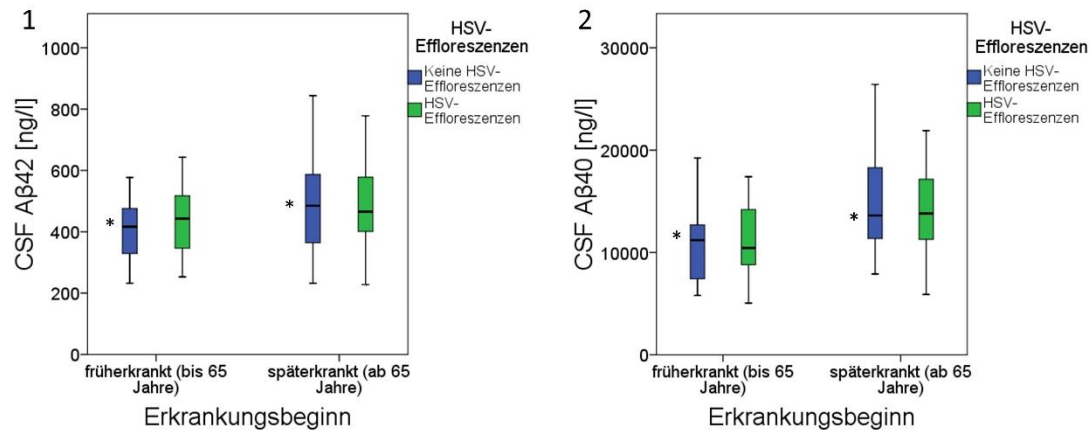
Variable	Früherkrankt (≤ 65 J.), HSV-Effloreszenzen n= 16	Späterkrankt (>65 J.), HSV-Effloreszenzen n= 26	P (MWU)
CSF-A β_{42} [ng/l]	440,5 \pm 112,80 (253-643)	488,5 \pm 141,29 (228-778)	0,300
CSF-A β_{40} [ng/l]	11447 \pm 3534,5 (5060-17400)	13891 \pm 4172,4 (5900-21900)	0,057
CSF-A β_{42} /A β_{40} - Quotient	0,040 \pm 0,0063 (0,03-0,05)	0,037 \pm 0,0089 (0,02-0,06)	0,129
CSF-tTau [ng/l]	811,9 \pm 703,39 (369-3047)	845,2 \pm 486,25 (238-2165)	0,397
CSF-pTau [ng/l]	88,9 \pm 52,23 (44-231)	102,5 \pm 53,27 (40-229)	0,282

Legende Tabelle 15: Liquor-Biomarker von früh- und späterkrankten HSV-1-seropositiven Patienten mit AK mit HSV-Effloreszenzen

Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite)

A β_{42} bzw. A β_{40} : Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

Abbildung 4: CSF-A β_{42} bzw. CSF-A β_{40} im Vergleich von HSV-1-seropositiven Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen stratifiziert nach Erkrankungsbeginn im Boxplot



Legende Abbildung 4: CSF-A β_{42} bzw. CSF-A β_{40} im Vergleich von HSV-1-seropositiven Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen stratifiziert nach Erkrankungsbeginn im Boxplot

A β_{40} : Amyloid-Beta 1-40, A β_{42} : Amyloid-Beta 1-42, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus

*signifikant höheres CSF-A β_{42} ($p=0,02$) bzw. CSF-A β_{40} ($p=0,008$) zwischen früherkrankten und späterkrankten HSV-seropositiven Patienten ohne HSV-Effloreszenzen. Keine signifikanten Unterschiede bzgl. CSF-A β_{42} bzw. CSF-A β_{40} zwischen früherkrankten und späterkrankten HSV-seropositiven Patienten mit HSV-Effloreszenzen. Es wurden jeweils Mann-Whitney-U-Tests gerechnet.

3.3.2.4 Vergleich von früh- und späterkrankten Patienten mit AK in der Gruppe der HSV-1-seronegativen Patienten

Dem gegenüberstehend zeigen sich bei HSV-1-seronegativen Patienten mit AK ($n=25$) keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen von pTau und tTau (Tabelle 16). A β_{42} und A β_{40} zeigen signifikant höhere Werte bei AK-Späterkrankten HSV-1-seronegativen Patienten.

Tabelle 16: Unterschiede der Biomarker der AK bei HSV-1-seronegativen Patienten stratifiziert nach Erkrankungsalter

Variable	HSV-1-seronegativ Früherkrankt (≤ 65 J.), n= 11	HSV-1-seronegativ Späterkrankt (>65 J.), n= 14	P (MWU)
CSF-A β_{42} [ng/l]	407,5 \pm 61,50 (294-492)	540,4 \pm 163,73 (328-909)	0,038
CSF-A β_{40} [ng/l]	10907 \pm 2143,2 (6958-14571)	14152 \pm 4375,0 (7547-22500)	0,029
CSF-A β_{42} /A β_{40} - Quotient	0,039 \pm 0,0054 (0,03-0,05)	0,039 \pm 0,0083 (0,02-0,05)	0,809
CSF-tTau [ng/l]	668,1 \pm 306,41 (270-1132)	757,7 \pm 381,14 (344-1573)	0,647
CSF-pTau [ng/l]	77,3 \pm 22,55 (42-108)	87,0 \pm 40,64 (46-189)	0,936

Legende Tabelle 16: Unterschiede der Biomarker der AK bei HSV-1-seronegativen Patienten stratifiziert nach Erkrankungsalter

Darstellung: Mittelwert \pm SD (Spannweite)

A β_{42} bzw. A β_{40} : Amyloid 1-42 bzw. Amyloid 1-40, CSF: Liquor cerebrospinalis; engl.: cerebrospinal fluid, HSV: Herpes-Simplex-Virus, MWU: Mann-Whitney-U Test, pTau: Phospho-Tau, tTau: total Tau.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen Biomarkern der AK und Herpes-Simplex-Virus-Antikörpern in Serum und Liquor sowie die Lebenszeitinzidenz von Herpes-Simplex-Virus-Effloreszenzen anhand einer gut charakterisierten Patientenstichprobe, die sich aus 117 Patienten mit AK in frühen Stadien zusammensetzt, untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang der intrathekalen Antikörpersynthese gegen HSV-1/2 und pTau-Konzentration im Liquor bei HSV-1-seropositiven Patienten mit AK. Der Zusammenhang wird zudem durch den CSF-A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten moduliert. Da der A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten nicht mit dem AI-IgG_{HSV-1/2} korreliert, konnte auch gezeigt werden, dass der bekannte Zusammenhang des A β ₄₂/A β ₄₀-Quotienten mit der Taukonzentration im Liquor (Tapiola et al., 2009) unabhängig von der intrathekalen Antikörpersynthese gegen HSV-1/2 ist. Dies ist mit der Möglichkeit vereinbar, dass die HSV-1/2-Aktivität im Gehirn die Hyperphosphorylierung von Tau-Protein in Neuronen induziert oder zu verstärkter neuronaler Schädigung führt, aber durch virustatische Wirkung von löslichem A β inhibiert wird. Diese Deutung steht in Einklang mit Ergebnissen anderer Studien, die kausale Zusammenhänge von Tau-Pathologie und der HSV-1-Infektion sowie einen antiviralen Effekt von A β gegen HSV an humanen und murinen Zellkulturen (Powell-Doherty et al., 2020; Wozniak, Frost, et al., 2009; Zambrano et al., 2008) und an Mausmodellen (De Chiara et al., 2019) zeigen konnten. In der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für Serumantikörper des Typ IgG und IgM gegen HSV-1 mit pTau im Liquor, was die Relevanz einer intrathekalen Bestimmung unterstreicht.

Die modulierende Wirkung des CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotienten auf den Zusammenhang von AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-pTau bzw. CSF-tTau war in der Gruppe mit niedrigeren CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotienten stärker ausgeprägt. Ein höherer CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotient schien den Effekt von HSV auf Tau abzuschwächen, was die Annahme einer antimikrobiellen Funktion von A β stützt (vgl. Gosztyla et al., 2018). Dabei können verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. A β hemmt die Replikation von HSV-1 (Bourgade et al., 2015); A β -Oligomere binden HSV-1-Oberflächenglykoproteine (Eimer et al., 2018) wie dem Glykoprotein D (Wang et al., 2022). Der modulierende Effekt der CSF-A β_{42} /A β_{40} -Quotienten auf den Zusammenhang von AI-IgG_{HSV-1/2} und CSF-pTau respektive CSF-tTau wird eher von A β_{40} als von A β_{42} bestimmt. Möglicherweise wird A β_{40} besser in den Liquor ausgeschieden, da es weniger in Fibrillen akkumuliert als A β_{42} und wird somit im Liquor eher gemessen (vgl. Hillen, 2019; Tapiola et al., 2009).

HSV-1-seropositive Patienten in T+ unterschieden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, MMST, CDR oder HSV-Antikörpern nicht von denen in T-. In T+ fanden sich niedrigere A β_{42} /A β_{40} -Quotienten, entsprechend der Annahme, dass Tau-Pathologie ein späteres Stadium der AK kennzeichnet (Jack et al., 2010). Neben niedrigeren Werten der A β_{42} /A β_{40} -Quotienten waren in T+ die Konzentrationen von A β_{42} und A β_{40} höher. In HSV-1-infizierten Neuroblastomzellen, Astrozyten und Makrophagen ist die autophagische A β Clearance vermindert (vgl. Miszczak & Cymerys, 2014). Außerdem führt HSV-1 zu einem vermehrten APP Processing in HSV-1-infizierten murinen Neuronen (De Chiara et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit fand sich in Subgruppenanalysen zudem, dass in T- eine signifikante positive Korrelation zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und dem A β_{42} /A β_{40} -Quotienten im Liquor vorlag, die sich

nicht in T+ zeigte. Zudem fand sich eine positive Korrelation zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und Tau im Liquor nur in T+, nicht aber in T-. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass die schädigenden Effekte von HSV-1 in früheren Krankheitsstadien von löslichem A β abgeschwächt werden könnten. Der Zusammenhang zwischen AI-IgG_{HSV-1/2} und pTau ließ sich für tTau ebenso darstellen, gleichwohl werden die beiden Liquor-Biomarker der AK in verschiedenen Kategorien des ATN Systems eingeordnet (Jack et al., 2018). In unserer Stichprobe waren 78,6% der Patienten HSV-1-seropositiv. Dies entspricht ungefähr dem weltweiten Durchschnitt von etwa 80% (Korr et al., 2017).

Erhöhte HSV-IgG Konzentrationen könnten das Korrelat wiederkehrender Reaktivierungen sein. In unseren Daten zeigt sich ein positiver Zusammenhang des HSV-Antikörper-Index Liquor zu Serum (AI-IgG_{HSV-1/2}) und tTau im Liquor; erhöhtes tTau im Liquor deutet auf neuronale Schädigung hin. HSV-1-seropositive Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich Biomarkern der AK, Alter, neuropsychologischer Testergebnisse oder ApoE Genotyp von seronegativen Patienten in unserem Patientenkollektiv. Dementsprechend könnten bei HSV-1-seronegativen Patienten andere ursächliche Faktoren als eine HSV-1-Infektion angenommen werden. Allerdings können trotz Seronegativität HSV-Infektionen vorgelegen haben (vgl. Posavad et al., 2010). Ebenso kommen andere infektiöse Pathogene in Frage (Harris & Harris, 2015). Auch HSV-2-Infektionen könnten die Entwicklung einer AK begünstigen (Warren-Gash et al., 2019). Die in der vorliegenden Studie verwendete ELISA für den Antikörperindex kann nicht zwischen HSV-1 und HSV-2 differenzieren. Auch wenn die Durchseuchung der Bevölkerung mit HSV-2 mit etwa 10 Prozent deutlich niedriger ist als mit HSV-1 (Korr et al., 2017), könnte eine HSV-2-

Infektion bei einigen Patienten den Zusammenhang von HSV-1 und Tau-Pathologie beeinflusst haben. Die antimikrobielle Funktion von A β könnte unspezifisch auf verschiedene Pathogene wirken (Gosztyla et al., 2018). Gleichzeitige serologische Infektion verschiedener Herpesviren wie HSV-1 und Cytomegalievirus (CMV) wurden mit einem höheren Risiko für AK in Verbindung gebracht (Lövheim et al., 2018), ebenso wie höhere serologische Titer von CMV (Warren-Gash et al., 2019) und HHV-6 (Readhead et al., 2018). Unter Einbezug des Antikörper-Index-CMV-IgG- Liquor zu Serum konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen CMV-IgG und Biomarkern der AK gefunden werden (Goldhardt et al., 2022). Auch bakterielle Infektionen wurden bereits als ursächlicher Co-Faktor der AK diskutiert und beforscht, wobei eine multifaktorielle infektiöse Genese vermutet wurde. In Vitro wurde gezeigt, dass A β das Wachstum von Bakterien hemmen kann (Soscia et al., 2010). Bei Patienten mit AK wurde ein Zusammenhang zwischen der von Porphyromonas gingivalis freigesetzten Protease und zerebraler Amyloid- bzw. Tau-Pathologie gefunden (Dominy et al., 2019).

Die vorliegende Arbeit untersuchte zudem, ob in der Stichprobe ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der klinischen Manifestation wiederkehrender orofazialer Herpeseffloreszenzen und den Biomarkern der AK vorlag. Dabei zeigten sich in der HSV-1-seropositiven Stichprobe keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen der Alzheimer-Biomarker A β 42, A β 40, pTau oder tTau im Liquor zwischen den Gruppen mit und ohne HSV-Effloreszenzen. Zusammenhänge von serologisch gemessenen HSV-Antikörpern und der AK konnten in anderen Arbeiten gezeigt werden (vgl. Lövheim, Gilthorpe, Adolfsson, et al., 2015; Lövheim, Gilthorpe, Johansson, et al., 2015). Es wurden retrospektiv Angehörige und Patienten befragt, ob Herpes

labialis bei ihnen aufgetreten ist und in welcher Häufung. Die anamnestischen Angaben zu Herpes labialis innerhalb der Lebensspanne sind nicht durch fachärztliche Einschätzung während des Auftretens validiert worden, und sind zudem durch die möglicherweise verringerter Gedächtnisleistung der Patienten eher spezifisch für eine positive Anamnese. Auch sind die Ausprägungen von orofazialen HSV-Effloreszenzen sehr variabel (Petti & Lodi, 2019). Ein prospektives Studiendesign könnte Effloreszenzen verlässlich erfassen. Eine Möglichkeit, genauere Daten zu erheben, könnte alternativ die Durchsicht von Akten dermatologischer Patienten sein, und diese nach dem Auftreten der AK zu untersuchen. Eine andere Arbeit ergab ein verringertes 10-Jahres-Risiko, ein dementielles Syndrom zu entwickeln, bei Probanden, die Herpes labialis in der Anamnese hatten (Marques Zilli et al., 2021). Das verringerte Demenzrisiko fand sich allerdings nicht, wenn die komplette Nachverfolgungsdauer berücksichtigt wurde (Marques Zilli et al., 2021). Andere Studien konnten serologische HSV-Titer mit erhöhtem Demenzrisiko korrelieren (Lövheim et al., 2019; Lövheim, Gilthorpe, Adolfsson, et al., 2015; Lövheim, Gilthorpe, Johansson, et al., 2015; Steel & Eslick, 2015). Ein möglicher Grund für ein geringeres Demenzrisiko bei Patienten mit Herpes labialis in der Studie von Marques Zilli et al. (2021) könnte sein, dass Menschen mit symptomatischem Herpes labialis eine antivirale Behandlung bekamen, während diejenigen, bei denen lediglich eine serologische Infektion mittels Antikörpern nachgewiesen wurde, ohne dass Symptome auftraten, nicht einer entsprechenden Behandlung zugeführt worden waren. Antivirale Behandlungen von Herpes-Simplex-Infektionen minderten in anderen Arbeiten das Demenzrisiko (Tzeng et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde die Behandlung, die Patienten mit symptomatischen HSV-Infektionen möglicherweise bekamen, nicht

systematisch erfasst. Serologische Marker und Effloreszenzen des HSV bieten für sich genommen wichtige Informationen; das vollständigere Bild ergibt sich aus beidem gemeinsam. Die Oberflächenproteine der T-Zellen von HSV- asymptomatischen HSV-seropositiven Individuen unterscheiden sich von denen der symptomatischen seropositiven Individuen (Khan et al., 2017). Dies könnte für die Reaktion der Neuronen auf HSV und damit für die Tau- und Amyloidpathologie eine Rolle spielen. Serologische Besonderheiten der HSV- Infektion sind ebenfalls zu berücksichtigen. Individuen, die Kontakt mit dem Virus hatten, und dabei eine T-Zell-basierte Immunität entwickelten, können gegen HSV-1/2 eine Immunität entwickeln, ohne dass Antikörperkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze vorliegen müssen. (vgl. Posavad et al., 2010).

Späterkrankte wiesen in unserer Stichprobe signifikant höhere A β - und Tau- Werte im Liquor auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der jeweiligen Subgruppen der Spät- und Früherkrankten, was die Ausprägung der AK-Biomarker betrifft, im Vergleich von Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen. In der Subgruppe ohne Effloreszenzen zeigten sich die AK-Biomarker im Liquor signifikant höher bei Späterkrankten; nur in dieser Subgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede von A β ₄₂, A β ₄₀, tTau und pTau im Liquor. Hingegen war innerhalb der Subgruppe der Patienten mit HSV- Effloreszenzen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Offen bleibt an dieser Stelle, ob die signifikanten Unterschiede in der Subgruppe ohne HSV- Effloreszenzen ein dynamisches Geschehen darstellen, also die Beobachtungen einem Anstieg entsprechen. Um dies herauszufinden, müsste eine Längsschnittstudie durchgeführt werden. Womöglich bedeutet eine

symptomatische HSV-Reaktivierung mit begleitender labialer Effloreszenz einen immunologischen Schutz gegen versteckte, subklinische HSV-Reaktivierungen. Patienten mit Herpes genitalis litten seltener an Herpes labialis (Delmonte et al., 2019) und es wurde angenommen, dass Herpes labialis die Entwicklung eines Herpes genitalis unter HSV-1-seropositiven Patienten verhindern kann (Delmonte et al., 2019). Es kann angenommen werden, dass symptomatische HSV-Infektionen wie Herpes labialis symptomatische Reaktivierungen der Infektion an anderen Lokalisationen verhindern oder reduzieren (Delmonte et al., 2019). Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass HSV-1-seropositive Patienten mit Effloreszenzen auch in dieser Studie mit höherer Wahrscheinlichkeit antiviral behandelt wurden als HSV-seropositive ohne HSV-Symptomatik. In der Gegenüberstellung der HSV-1-seronegativen Patienten im Vergleich zwischen früh- und späterkrankten Patienten zeigte sich, dass sich der signifikante Anstieg von pTau und tTau in der Subgruppe der seronegativen nicht zeigte. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen, dass HSV-Infektionen Tau-Pathologie befördern.

Grenzen der vorliegenden Arbeit

Mehrere Einschränkungen sind bei der Würdigung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu berücksichtigen. Die Diagnose der AK des Patientenkollektivs wurde klinisch und unterstützt durch Biomarkerdiagnostik gestellt. Eine autopsische Sicherung der Diagnose ist nicht erfolgt. Da es sich um eine Querschnittsuntersuchung handelt, sind die Zusammenhänge mit Vorsicht zu interpretieren. Eine Längsschnittuntersuchung könnte weitere Hinweise liefern, ob tatsächlich zerebrale HSV-1-Infektionen zu

der beobachteten Tau-Pathologie führen oder ein noch nicht bekannter Co-Faktor für die gefundenen Zusammenhänge ursächlich ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Patienten eingeschlossen, die eine schwergradige Demenz aufwiesen. Deshalb sind die Studienergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar auf Patienten mit fortgeschrittenem demenziellem Syndrom.

Die Daten zu HSV-Effloreszenzen wurden von Ärzten retrospektiv erhoben und unterliegen der Unsicherheit der anamnestischen Information. Interessant wäre außerdem, in zukünftigen Untersuchungen mit einzubeziehen, ob die Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens von HSV-Effloreszenzen Einfluss auf die Dynamik der AK-Biomarker haben könnte.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beleuchtet den Zusammenhang der intrathekalen Produktion von HSV-Antikörpern und der Konzentration der Tau-Proteine im Liquor bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (AK). Es konnte gezeigt werden, dass pTau und tTau im Liquor signifikant und positiv mit dem Antikörper-Index HSV-1-IgG Liquor zu Serum ($AI-IgG_{HSV-1/2}$) korrelieren. Dies steht in Einklang mit der Annahme, dass HSV-1-Infektionen mit Tau-Pathologie bei der AK in Zusammenhang stehen. Zudem wurde dieser Zusammenhang moduliert durch den $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotienten: Je höher der $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Quotient, desto geringer war der Zusammenhang von pTau und $AI-IgG_{HSV-1/2}$ ausgeprägt. Dies spricht für eine antivirale Funktion von $A\beta$ mit hemmender Wirkung auf HSV-1 und seinen schädigenden Einfluss auf das ZNS.

Zum anderen konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang von HSV-Effloreszenzen und der Ausprägung der AK-Biomarker in der Gesamtstichprobe gezeigt werden. Bei Patienten mit AK, welche keine HSV-Effloreszenzen lebenslang angaben, ergab sich ein Unterschied der AK-Biomarker zwischen früh- und späterkranken Patienten. Dies traf für Patienten mit HSV-Effloreszenzen nicht zu. Um diesen Unterschied der Patienten mit und ohne HSV-Effloreszenzen zu beleuchten, wäre in zukünftigen Untersuchungen die Erfassung antiviraler Behandlungen interessant.

6 Vorveröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden in Teilen bereits während des
Dissertationsverfahrens in einem wissenschaftlichen Fachjournal publiziert und
die Veröffentlichung wurde bei dem Dekanat der Technischen Universität
München am 01.03.2023 angezeigt:

Goldhardt, O., Freiberger, R., Dreyer, T., Willner, L., Yakushev, I., Ortner, M.,
Förstl, H., Diehl-Schmid, J., Milz, E., Priller, J., Ramirez, A., Magdolen,
V., Thaler, M., & Grimmer, T. (2022). Herpes simplex virus alters
Alzheimer's disease biomarkers—A hypothesis paper. *Alzheimer's &
Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*.
<https://doi.org/10.1002/alz.12834>

7 Literaturverzeichnis

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alvarez, G., Aldudo, J., Alonso, M., Santana, S., & Valdivieso, F. (2012). Herpes simplex virus type 1 induces nuclear accumulation of hyperphosphorylated tau in neuronal cells. *Journal of Neuroscience Research*, 90(5), 1020–1029. <https://doi.org/10.1002/jnr.23003>
- Ashford, J. W. (2004). APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 23(3), 157–165. <https://doi.org/10.1385/JMN:23:3:157>
- Bickel, H. (2020). *Die Häufigkeit von Demenzen [Frequencies of dementia illnesses]*. <https://www.deutsche-alzheimer.de/publikationen#c749>
- Bohken, J., von Stillfried, D., & Schulz, M. (2020). [Prevalence Rates of Mild Cognitive Impairment and of Dementia in the German Outpatient Health Care Sector 2009-2016]. *Psychiatrische Praxis*, 47(1), 16–21. <https://doi.org/10.1055/a-1012-9502>
- Bourgade, K., Dupuis, G., Frost, E. H., & Fülöp, T. (2016). Anti-Viral Properties of Amyloid- β Peptides. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 54(3), 859–878. <https://doi.org/10.3233/JAD-160517>
- Bourgade, K., Garneau, H., Giroux, G., Le Page, A. Y., Bocti, C., Dupuis, G., Frost, E. H., & Fülöp, T. (2015). β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology*, 16(1), 85–98. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9538-8>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brothers, H. M., Gosztyla, M. L., & Robinson, S. R. (2018). The Physiological Roles of Amyloid- β Peptide Hint at New Ways to Treat Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 118. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00118>

- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C., Charbonnier, F., Raux, G., Camuzat, A., Penet, C., Mesnage, V., Martinez, M., Clerget-Darpoux, F., Brice, A., & Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal of Human Genetics*, *65*(3), 664–670.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N. Y.)*, *261*(5123), 921–923.
- Cosentino, S., Scarmeas, N., Helzner, E., Glymour, M. M., Brandt, J., Albert, M., Blacker, D., & Stern, Y. (2008). APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology*, *70*(19 Pt 2), 1842–1849. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304038.37421.cc>
- Counts, S. E., Ikonomic, M. D., Mercado, N., Vega, I. E., & Mufson, E. J. (2017). Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, *14*(1), 35–53. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0481-z>
- Davison, A. J. (2002). Evolution of the herpesviruses. *Veterinary Microbiology*, *86*(1–2), 69–88. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(01\)00492-8](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(01)00492-8)
- Davison, A. J. (2010). Herpesvirus systematics. *Veterinary Microbiology*, *143*(1), 52–69. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.02.014>
- De Chiara, G., Marcocci, M. E., Civitelli, L., Argnani, R., Piacentini, R., Ripoli, C., Manservigi, R., Grassi, C., Garaci, E., & Palamara, A. T. (2010). APP Processing Induced by Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Yields Several APP Fragments in Human and Rat Neuronal Cells. *PLoS ONE*, *5*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013989>
- De Chiara, G., Piacentini, R., Fabiani, M., Mastrodonato, A., Marcocci, M. E., Limongi, D., Napoletani, G., Protto, V., Coluccio, P., Celestino, I., Li Puma, D. D., Grassi, C., & Palamara, A. T. (2019). Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice. *PLoS Pathogens*, *15*(3), e1007617. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007617>
- De Chiara, G., Racaniello, M., Mollinari, C., Marcocci, M. E., Aversa, G., Cardinale, A., Giovanetti, A., Garaci, E., Palamara, A. T., & Merlo, D. (2016). Herpes Simplex Virus-Type1 (HSV-1) Impairs DNA Repair in Cortical Neurons. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00242>
- Delmonte, S., Sidoti, F., Ribero, S., Dal Conte, I., Curtioni, A., Ciccarese, G., Stroppiana, E., Stella, M., Costa, C., Cavallo, R., Rebora, A., Drago, F. (2019). Recurrent herpes labialis and Herpes simplex virus-1 genitalis: What is the link? *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia* :

Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia e Sifilografia, 154(5).
<https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05563-8>

- Doblhammer, G., Fink, A., Fritze, T., & Günster, C. (2013). The demography and epidemiology of dementia. *Geriatric Mental Health Care, 1(2)*, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.gmhc.2013.04.002>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., ... Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances, 5(1)*, eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
- Eimer, W. A., Vijaya Kumar, D. K., Shanmugam, N. K. N., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., György, B., Breakefield, X. O., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2018). Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron, 99(1)*, 56-63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American Journal of Roentgenology, 149(2)*, 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (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.
- Fulop, T., Witkowski, J. M., Bourgade, K., Khalil, A., Zerif, E., Larbi, A., Hirokawa, K., Pawelec, G., Bocti, C., Lacombe, G., Dupuis, G., & Frost, E. H. (2018). Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00224>
- Goldhardt, O., Freiburger, R., Dreyer, T., Willner, L., Yakushev, I., Ortner, M., Förstl, H., Diehl-Schmid, J., Milz, E., Priller, J., Ramirez, A., Magdolen, V., Thaler, M., & Grimmer, T. (2022). Herpes simplex virus alters Alzheimer's disease biomarkers—A hypothesis paper. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. <https://doi.org/10.1002/alz.12834>
- Goldhardt, O., Warnhoff, I., Yakushev, I., Begcevic, I., Förstl, H., Magdolen, V., Soosaipillai, A., Diamandis, E., Alexopoulos, P., & Grimmer, T. (2019). Kallikrein-related peptidases 6 and 10 are elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and associated with CSF-TAU and FDG-PET. *Translational Neurodegeneration, 8*, 25. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0168-6>
- Gosztyla, M. L., Brothers, H. M., & Robinson, S. R. (2018). Alzheimer's Amyloid- β is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *Journal*

of *Alzheimer's Disease: JAD*, 62(4), 1495–1506.
<https://doi.org/10.3233/JAD-171133>

- Grimmer, T., Faust, M., Auer, F., Alexopoulos, P., Förstl, H., Henriksen, G., Perneczky, R., Sorg, C., Yousefi, B. H., Drzezga, A., & Kurz, A. (2012). White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(12), 2766–2773.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.016>
- Grimmer, T., Goldhardt, O., Guo, L.-H., Yousefi, B. H., Förster, S., Drzezga, A., Sorg, C., Alexopoulos, P., Förstl, H., Kurz, A., & Perneczky, R. (2014). LRP-1 polymorphism is associated with global and regional amyloid load in Alzheimer's disease in humans in-vivo. *NeuroImage : Clinical*, 4, 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.01.016>
- Grimmer, T., Goldhardt, O., Yakushev, I., Ortner, M., Sorg, C., Diehl-Schmid, J., Förstl, H., Kurz, A., Perneczky, R., & Miners, S. (2019). Associations of Neprilysin Activity in CSF with Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 19(1), 43–50.
<https://doi.org/10.1159/000500811>
- Grimmer, T., Tholen, S., Yousefi, B. H., Alexopoulos, P., Förstler, A., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Perneczky, R., Sorg, C., Kurz, A., & Drzezga, A. (2010). Progression of Cerebral Amyloid Load Is Associated with the Apolipoprotein E ϵ 4 Genotype in Alzheimer's Disease. *Biological psychiatry*, 68(10), 879–884.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.013>
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)
- Harris, S. A., & Harris, E. A. (2015). Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 48(2), 319–353.
<https://doi.org/10.3233/JAD-142853>
- Hellenbrand, W., Thierfelder, W., Müller-Pebody, B., Hamouda, O., & Breuer, T. (2005). Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 24(2), 131–135. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-1286-x>
- Hillen, H. (2019). The Beta Amyloid Dysfunction (BAD) Hypothesis for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01154>

- Itzhaki, R. F. (2017). Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Possible mechanisms and signposts. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(8), 3216–3226. <https://doi.org/10.1096/fj.201700360>
- Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H., Bullido, M. J., Carter, C., Clerici, M., Cosby, S. L., Del Tredici, K., Field, H., Fulop, T., Grassi, C., Griffin, W. S. T., Haas, J., Hudson, A. P., Kamer, A. R., Kell, D. B., ... Whittum-Hudson, J. A. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(4), 979–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>
- Itzhaki, R. F., Lin, W.-R., Shang, D., Wilcock, G. K., Faragher, B., & Jamieson, G. A. (1997). Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *The Lancet*, 349(9047), 241–244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10149-5)
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurology*, 9(1), 119. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Khan, A. A., Srivastava, R., Chentoufi, A. A., Kritzer, E., Chilukuri, S., Garg, S., Yu, D. C., Vahed, H., Huang, L., Syed, S. A., Furness, J. N., Tran, T. T., Anthony, N. B., McLaren, C. E., Sidney, J., Sette, A., Noelle, R. J., & BenMohamed, L. (2017). Bolstering the Number and Function of HSV-1-Specific CD8⁺ Effector Memory T Cells and Tissue-Resident Memory T Cells in Latently Infected Trigeminal Ganglia Reduces Recurrent Ocular Herpes Infection and Disease. *The Journal of Immunology*, 199(1), 186–203. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700145>
- Koelle, D. M., Magaret, A., Warren, T., Schellenberg, G. D., & Wald, A. (2010). APOE genotype is associated with oral herpetic lesions but not genital or oral herpes simplex virus shedding. *Sexually Transmitted Infections*, 86(3), 202–206. <https://doi.org/10.1136/sti.2009.039735>
- Korr, G., Thamm, M., Czogiel, I., Poethko-Mueller, C., Bremer, V., & Jansen, K. (2017). Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: Time to raise awareness and enhance control. *BMC Infectious Diseases*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2527-1>
- Leicht, H., Heinrich, S., Heider, D., Bachmann, C., Bickel, H., van den Bussche, H., Fuchs, A., Luppa, M., Maier, W., Mösche, E., Pentzek, M., Rieder-Heller, S. G., Tebarth, F., Werle, J., Weyerer, S., Wiese, B.,

- Zimmermann, T., König, H.-H., & AgeCoDe study group. (2011). Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(5), 384–395. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01741.x>
- Linard, M., Letenneur, L., Garrigue, I., Doize, A., Dartigues, J.-F., & Helmer, C. (2020). Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *16*(1), 200–208. <https://doi.org/10.1002/alz.12008>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, *390*(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lopatko Lindman, K., Hemmingsson, E., Weidung, B., Brännström, J., Josefsson, M., Olsson, J., Elgh, F., Nordström, P., & Lövheim, H. (2021). Herpesvirus infections, antiviral treatment, and the risk of dementia—A registry-based cohort study in Sweden. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, *7*(1), e12119. <https://doi.org/10.1002/trc2.12119>
- Lopatko Lindman, K., Weidung, B., Olsson, J., Josefsson, M., Kok, E., Johansson, A., Eriksson, S., Hallmans, G., Elgh, F., & Lövheim, H. (2019). A genetic signature including apolipoprotein Eε4 potentiates the risk of herpes simplex–associated Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, *5*, 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.014>
- Lövheim, H., Gilthorpe, J., Adolfsson, R., Nilsson, L.-G., & Elgh, F. (2015). Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *11*(6), 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.522>
- Lövheim, H., Gilthorpe, J., Johansson, A., Eriksson, S., Hallmans, G., & Elgh, F. (2015). Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease: A nested case-control study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *11*(6), 587–592. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.157>
- Lövheim, H., Norman, T., Weidung, B., Olsson, J., Josefsson, M., Adolfsson, R., Nyberg, L., & Elgh, F. (2019). Herpes Simplex Virus, APOEε4, and Cognitive Decline in Old Age: Results from the Betula Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *67*(1), 211–220. <https://doi.org/10.3233/JAD-171162>
- Lövheim, H., Olsson, J., Weidung, B., Johansson, A., Eriksson, S., Hallmans, G., & Elgh, F. (2018). Interaction between Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Type 1 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease Development. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *61*(3), 939–945. <https://doi.org/10.3233/JAD-161305>

- Marques Zilli, E., O'Donnell, A., Salinas, J., Aparicio, H. J., Gonzales, M. M., Jacob, M., Beiser, A., & Seshadri, S. (2021). Herpes Labialis, Chlamydothyla pneumoniae, Helicobacter pylori, and Cytomegalovirus Infections and Risk of Dementia: The Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. <https://doi.org/10.3233/JAD-200957>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mendez, M. F. (2017). Early-Onset Alzheimer's Disease. *Neurologic clinics*, 35(2), 263–281. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>
- Miszczak, D., & Cymerys, J. (2014). A game of survival: Herpesvirus strategies of autophagy manipulation. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczonej (Online)*, 68, 1406–1414. <https://doi.org/10.5604/17322693.1130653>
- Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., & Schätzl, H. (2010). Virusvermehrung und Replikation. In S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, & H. Schätzl (Hrsg.), *Molekulare Virologie* (S. 23–27). Spektrum Akademischer Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2241-5_3
- Morris, E., Chalkidou, A., Hammers, A., Peacock, J., Summers, J., & Keevil, S. (2016). Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(2), 374–385. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3228-x>
- Morris, J. C. (2005). Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(3), 163–165. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000184005.22611.cc>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159–1165.
- Ortner, M., Kurz, A., Alexopoulos, P., Auer, F., Diehl-Schmid, J., Drzezga, A., Förster, S., Förstl, H., Perneczky, R., Sorg, C., Yousefi, B. H., & Grimmer, T. (2015). Small Vessel Disease, but Neither Amyloid Load nor Metabolic Deficit, Is Dependent on Age at Onset in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, 77(8), 704–710. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.019>
- Perneczky, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J., & Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: Mini-mental state examination and

- clinical dementia rating. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(2), 139–144. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8>
- Peter, J. B., & Sevall, J. S. (2001). Review of 3200 serially received CSF samples submitted for type-specific HSV detection by PCR in the reference laboratory setting. *Molecular and Cellular Probes*, 15(3), 177–182. <https://doi.org/10.1006/mcpr.2001.0356>
- Petti, S., & Lodi, G. (2019). The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. *Oral Diseases*, 25(8), 1850–1865. <https://doi.org/10.1111/odi.13234>
- Posavad, C. M., Remington, M., Mueller, D. E., Zhao, L., Magaret, A. S., Wald, A., & Corey, L. (2010). Detailed characterization of T cell responses to herpes simplex virus-2 in immune seronegative persons. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 184(6), 3250–3259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900722>
- Powell-Doherty, R. D., Abbott, A. R. N., Nelson, L. A., & Bertke, A. S. (2020). Amyloid- β and p-Tau Anti-Threat Response to Herpes Simplex Virus 1 Infection in Primary Adult Murine Hippocampal Neurons. *Journal of Virology*, 94(9). <https://doi.org/10.1128/JVI.01874-19>
- Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: An update. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 380–385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b>
- Ramakrishna, C., Ferraioli, A., Calle, A., Nguyen, T. K., Openshaw, H., Lundberg, P. S., Lomonte, P., & Cantin, E. M. (2015). Establishment of HSV1 Latency in Immunodeficient Mice Facilitates Efficient In Vivo Reactivation. *PLoS Pathogens*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004730>
- Randall, A. D., Witton, J., Booth, C., Hynes-Allen, A., & Brown, J. T. (2010). The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway. *Neuropharmacology*, 59(4–5), 243–267. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.02.011>
- Readhead, B., Haure-Mirande, J.-V., Funk, C. C., Richards, M. A., Shannon, P., Haroutunian, V., Sano, M., Liang, W. S., Beckmann, N. D., Price, N. D., Reiman, E. M., Schadt, E. E., Ehrlich, M. E., Gandy, S., & Dudley, J. T. (2018). Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*, 99(1), 64-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>
- Reiber, H. (2001). Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta*, 310(2), 173–186. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00573-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00573-3)

- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Saldanha, J., Sutton, R. N., Gannicliffe, A., Farragher, B., & Itzhaki, R. F. (1986). Detection of HSV1 DNA by in situ hybridisation in human brain after immunosuppression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *49*(6), 613–619.
- Santana, S., Recuero, M., Bullido, M. J., Valdivieso, F., & Aldudo, J. (2012). Herpes simplex virus type I induces the accumulation of intracellular β -amyloid in autophagic compartments and the inhibition of the non-amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 430.e19-33. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.010>
- Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C., & Hof, P. R. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, *6*(1). <https://doi.org/10.3390/biom6010006>
- Soscia, S. J., Kirby, J. E., Washicosky, K. J., Tucker, S. M., Ingelsson, M., Hyman, B., Burton, M. A., Goldstein, L. E., Duong, S., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2010). The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PloS One*, *5*(3), e9505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Steel, A. J., & Eslick, G. D. (2015). Herpes Viruses Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *47*(2), 351–364. <https://doi.org/10.3233/JAD-140822>
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. (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. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>

- Tzeng, N.-S., Chung, C.-H., Lin, F.-H., Chiang, C.-P., Yeh, C.-B., Huang, S.-Y., Lu, R.-B., Chang, H.-A., Kao, Y.-C., Yeh, H.-W., Chiang, W.-S., Chou, Y.-C., Tsao, C.-H., Wu, Y.-F., & Chien, W.-C. (2018). Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics*, *15*(2), 417–429. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>
- Wang, H.-C., Zhang, Q.-X., Zhao, J., & Wei, N.-N. (2022). Molecular docking and molecular dynamics simulations studies on the protective and pathogenic roles of the amyloid- β peptide between herpesvirus infection and Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, *113*, 108143. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2022.108143>
- Warren-Gash, C., Forbes, H. J., Williamson, E., Breuer, J., Hayward, A. C., Mavrodaris, A., Ridha, B. H., Rossor, M. N., Thomas, S. L., & Smeeth, L. (2019). Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41218-w>
- White, M. R., Kandel, R., Tripathi, S., Condon, D., Qi, L., Taubenberger, J., & Hartshorn, K. L. (2014). Alzheimer's associated β -amyloid protein inhibits influenza A virus and modulates viral interactions with phagocytes. *PLoS One*, *9*(7), e101364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101364>
- Whitley, R. J., Kimberlin, D. W., & Roizman, B. (1998). Herpes simplex viruses. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *26*(3), 541–553; quiz 554–555. <https://doi.org/10.1086/514600>
- Wozniak, M. A., Frost, A. L., & Itzhaki, R. F. (2009). Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *16*(2), 341–350. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0963>
- Wozniak, M. A., Itzhaki, R. F., Shipley, S. J., & Dobson, C. B. (2007). Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neuroscience Letters*, *429*(2–3), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>
- Wozniak, M. A., Mee, A. P., & Itzhaki, R. F. (2009). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *The Journal of Pathology*, *217*(1), 131–138. <https://doi.org/10.1002/path.2449>
- Wozniak, M. A., Shipley, S. J., Combrinck, M., Wilcock, G. K., & Itzhaki, R. F. (2005). Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. *Journal of Medical Virology*, *75*(2), 300–306. <https://doi.org/10.1002/jmv.20271>
- Yao, H.-W., Ling, P., Tung, Y.-Y., Hsu, S.-M., & Chen, S.-H. (2014). In vivo reactivation of latent herpes simplex virus 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion. *Journal of Virology*, *88*(19), 11264–11270. <https://doi.org/10.1128/JVI.01616-14>

- Zambrano, A., Solis, L., Salvadores, N., Cortés, M., Lerchundi, R., & Otth, C. (2008). Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 14(3), 259–269.
- Zuroff, L., Daley, D., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2017). Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: Reassessing the role of microglia and monocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 74(12), 2167–2201. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2463-7>

Danksagung

Herzlicher Dank gilt besonders meinem Doktorvater („Betreuer“) Prof. Dr. Timo Grimmer, Dr. Oliver Goldhardt sowie meiner „Mentorin“ PD Dr. Marion Ortner für die Überlassung des Themas und die stets zuverlässige, gewinnbringende und immer freundliche Unterstützung über die zurückliegenden Jahre.

Meinen Eltern, meinen Brüdern, meinen Freunden und Freundinnen gilt mein herzlicher Dank für die fortwährende gegenseitige Unterstützung auf unseren Wegen.