

Aus dem Bereich der Experimentellen Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Zusammenhänge zwischen der
Lipidhomöostase und den molekularen
Mechanismen der Alzheimer Krankheit**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2022

vorgelegt von
Hannah Stötzl
geboren am 20. Februar 1994 in Saarbrücken

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die im Kapitel Kooperationen aufgeführten Personen haben mir in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XVII
Kooperationen	XXVIII
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Die Alzheimer Krankheit	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Historische Hintergründe	3
2.1.3 Epidemiologie	3
2.1.4 Klinik, Risikofaktoren und Diagnostik	4
2.1.5 Pathophysiologie	5
2.2 Molekulare Mechanismen der Alzheimer Krankheit	7
2.2.1 Die proteolytische Prozessierung des Amyloiden Vorläuferproteins.....	7
2.2.2 Die Elimination von A β aus dem Hirngewebe	9
2.3 Lipide und die Alzheimer Krankheit	11
2.3.1 Glycerophospho- und Sphingolipide.....	12
2.3.2 Docosahexaesäure	12
2.4 Neuroinflammation und die Alzheimer Krankheit	14
2.5 Die multizentrische Studie LipiDiDiet	15
2.5.1 Die spezielle Nährstoffkombination Fortasyn Connect in Souvenaid.....	15
2.5.2 Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von Souvenaid.....	17
2.5.3 Das Studiendesign der multizentrischen Studie LipiDiDiet.....	17
2.6 Zielsetzung der Arbeit.....	19
3 Material	21
3.1 Verbrauchsmaterialien.....	21
3.2 Chemikalien	22
3.3 Geräte und Zubehör	23
3.4 Kommerziell erhältliche Kits	24
3.5 Antikörper	24
3.6 Zelllinien.....	24
3.7 Humane Proben.....	25
4 Methoden.....	30
4.1 Zellbiologische Methoden	30
4.1.1 Rekultivierung kryokonservierter eukaryotischer Zellen.....	30
4.1.2 Kultivierung eukaryotischer Zellen.....	30
4.2 Proteinbiochemische Methoden	31
4.2.1 Elektrophoretische Trennung von Proteinen mittels SDS-Polyacrylamidgelektrophorese.....	31
4.2.2 Western-Blot	32
4.2.3 Immundetektion von Proteinen auf Nitrozellulosemembranen.....	33
4.2.4 Nachweis der Entzündungsmediatoren IL 1 β , L 6 und TNF α mittels ELISA.....	33
4.3 Fluorometrische Enzymaktivitätsmessungen	34

4.4	Bioanalytische Methoden	36
4.4.1	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS).....	36
4.4.2	Aufbereitung der humanen Proben	38
4.4.3	Detektion der einzelnen Lipidspezies mithilfe der ESI-MS.....	40
4.5	Explorative statistische Auswertung	45
5	Ergebnisse.....	47
5.1	Analyse der Lipidveränderungen nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Souvenaid	47
5.1.1	Auswirkung auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin	48
5.1.2	Auswirkung auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen	82
5.1.3	Auswirkung auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin	108
5.1.4	Auwirkung auf den Gehalt von Sphingomyelin.....	118
5.1.5	Auswirkung auf den Gehalt von Carnitin	128
5.2	Analyse der Aktivität der β - und γ -Sekretase nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn	158
5.2.1	Analyse der β -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	159
5.2.2	Analyse der γ -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	161
5.3	Analyse der Aktivität A β -degradierender Enzyme nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn	163
5.3.1	Aktivitätsbestimmung der A β -degradierenden Enzyme mittels Western-Blot.....	163
5.3.2	Aktivitätsmessung der A β -degradierenden Enzyme mittels Fluorometrie.....	164
5.4	Analyse des Gehalts von Entzündungsmediatoren nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn	165
5.4.1	Analyse des Gehalts von Interleukin 1 β nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	166
5.4.2	Analyse des Gehalts von Interleukin 6 nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	167
5.4.3	Analyse des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn	168
6	Diskussion	169
6.1	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Lipidmetabolismus	171
6.1.1	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholinen.....	173
6.1.2	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen.....	176
6.1.3	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholinen.....	177
6.1.4	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Sphingomyelinen	180
6.1.5	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Carnitinen	181
6.2	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die APP-Prozessierung	183
6.2.1	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Aktivität der aktiven β -Sekretase BACE1.....	185
6.2.2	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Aktivität der Gamma-Sekretase.....	186
6.3	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die A β -Degradation	187
6.4	Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Neuroinflammation	189
6.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	192

7	Literaturverzeichnis	195
8	Anhang	210
8.1	Zusammenhänge zwischen den Gehältern verschiedener Lipidmetabolite nach Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	210
8.1.1	Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine	210
8.1.2	Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene	234
8.1.3	Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine	258
8.1.4	Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline	264
8.1.5	Spearman-Korrelationen der Carnitine	265
8.1.6	Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Phosphatidylcholin-Plasmalogene.....	271
8.1.7	Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Lyso-Phosphatidylcholine.....	283
8.1.8	Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sphingomyeline ...	289
8.1.9	Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Carnitine	295
8.1.10	Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Lyso-Phosphatidylcholine.....	301
8.1.11	Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sphingomyeline	307
8.1.12	Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Carnitine ...	313
8.1.13	Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und der Sphingomyeline	319
8.1.14	Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und der Carnitine	322
8.1.15	Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und der Carnitine	325
8.2	Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und der Aktivität der Sekretasen nach Therapie mit Placebo/Fortasyn	327
8.3	Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und der Aktivität A β -degradierender Enzyme nach Therapie mit Placebo/Fortasyn	333
8.4	Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und dem Gehalt von Entzündungsmediatoren nach Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	336
8.5	Zusammenhänge zwischen dem Gehalt von Entzündungsmediatoren, der Aktivität A β -degradierender Enzyme sowie der Aktivität der Sekretasen nach Therapie mit Placebo/Fortasyn	342
9	Mitautorenschaften an Publikationen	344
10	Danksagung.....	345

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
µM	Mikromolar
AAG	Alkyl-Acylglycerol
ACE	engl. Angiotensin converting enzyme
AD	engl. Alzheimer's Disease, Alzheimer Krankheit
ADAM	engl. A disintegrin and metalloproteinase
ADAS	engl. Alzheimer's disease assessment scale
ADAS-Cog	engl. Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale
AGPS	Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat-Synthase
AICD	engl. APP intracellular domain
Aph1	engl. Anterior pharynx defective 1
APLP	engl. Amyloid precursor-like protein
ApoE	Apolipoprotein E
APP	amyloides Vorläuferprotein
Aβ	β-Amyloid Peptid
BACE1	engl. β-site APP cleaving enzyme
CCT	Phosphocholin-Cytidyltransferase
CE	engl. Collision Energy
CK	Cholinkinase
Cm	Zentimeter
CO2	Kohlenstoffdioxid
CPT	Cholinphosphotransferase
CRM	engl. „Charged residue Model“, Modell des geladenen Rückstands
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
CXP	engl. Cell Exit Potential
Da	Dalton
DAG	Diacylglycerol
DHA	Docosahexaensäure

IDE	engl. Insulin degrading enzyme
DMEM	engl. Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	engl. Declustering Potential
DSM	diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
ECE	engl. Endothelin converting enzyme
ECL	engl. Enhanced chemiluminescence
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
ELISA	engl. Enzyme-linked immunosorbent Assay
EOAD	engl. Early onset Alzheimer's disease
EP	engl. Entrance Potential
EPA	Eicosapentaensäure
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektrospray-Ionisation
FAD	engl. Familial Alzheimer's Disease
FCS	engl. Fetal Calf Serum
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
G	Gewichtskraft
H2O	Wasser
HCl	Salzsäure
HPLC	engl. high performance liquid chromatography
HRP	engl. Horseradish peroxidase, Meerrettichperoxidase
ICD-10	engl. International Classification of Diseases
IEM	engl. „Ion Evaporation Model“, Ionenemissionsmodell
IL	Interleukin
IL1 β	Interleukin 1 β
IL6	Interleukin 6
KCl	Kaliumchlorid
LOAD	engl. Late onset Alzheimer's disease
LRP	engl. Lipoprotein receptor-related protein
Lyso-PC	Lyso-Phosphatidylcholin
LZG	Langzeitgedächtnis
M	Molar

m/z-Verhältnis	Massen-zu-Ladungs-Verhältnis
mA	Milliampere
MCI	engl. mild cognitive impairment, milde kognitive Beeinträchtigungen
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
MMP	engl. Matrix metalloproteinase
MMST	Mini Mental Status Test
MRM	engl. „Multi reaction monitoring“
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie/Massenspektrometer
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NaCl	Natriumchlorid
NEP	Neprilysin
NFT	engl. neurofibrillary tangles, neurofibrilläre Bündel
nm	Nanometer
NTB	engl. Neuropsychological Test Battery
PBS	engl. Phosphate buffered saline, Phosphatgepufferte Salzlösung
PC	Phosphatidylcholin
PCaa	Diacyl-Phosphatidylcholin
PCae	Phosphatidylcholin-Plasmalogen
PEN2	engl. Presenilin Enhancer 2
pH	lat. Potentia hydrogenii
PITC	Phosphoisothiocyanat
PRRs	engl. Pattern Recognition Receptors
PS1	Presenilin 1
PS2	Presenilin 2
RAGE	engl. Receptor for advanced glycation end products
RCT	engl. Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
Rpm	engl. Revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur
s	Sekunden

sAPP α	engl soluble α -secreted APP
sAPP β	engl. soluble β -secreted APP
SDS-Page	engl. Sodium sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SEM	Standardabweichung des Mittelwertes
sLRP	engl. Soluble lipoprotein receptor-related protein
SM	Sphingomyelin
SPT	Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase
TACE	engl. Tumor Necrosis Factor α Converting Enzyme
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
UMP	Uridinmonophosphat
W	Watt
WMS	engl. Wechsler Memory Scale
WMS-r	engl. Wechsler Memory Scale – Revised Edition
α -CTF	engl. α -cleaved C-terminal fragment
β -CTF	engl. β -cleaved C-terminal fragment
β -HMG-CoA-Reduktase	β -Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die amyloidogene und nicht-amyloidogene APP-Prozessierung.....	7
Abbildung 2: Entstehung von Phosphatidylcholin im Rahmen des Kennedy-Wegs	15
Abbildung 3: Summenformel von Phosphatidylcholinen	48
Abbildung 4: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C20:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	49
Abbildung 5: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C24:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	49
Abbildung 6: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	50
Abbildung 7: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	50
Abbildung 8: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	51
Abbildung 9: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	51
Abbildung 10: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	52
Abbildung 11: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	52
Abbildung 12: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.	53
Abbildung 13: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	54
Abbildung 14: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	55
Abbildung 15: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	55
Abbildung 16: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	56
Abbildung 17: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	56
Abbildung 18: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	57
Abbildung 19: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	58

Abbildung 20: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	59
Abbildung 21: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	59
Abbildung 22: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	60
Abbildung 23: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	60
Abbildung 24: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	61
Abbildung 25: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	62
Abbildung 26: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	62
Abbildung 27: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	63
Abbildung 28: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	63
Abbildung 29: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	64
Abbildung 30: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	64
Abbildung 31: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	65
Abbildung 32: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	66
Abbildung 33: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	66
Abbildung 34: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	67
Abbildung 35: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:6 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	67
Abbildung 36: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	68
Abbildung 37: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C48:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	69

Abbildung 38: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Diacyl- Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben.....	72
Abbildung 39: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	73
Abbildung 40: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller einfach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	73
Abbildung 41: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller zweifach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	74
Abbildung 42: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller dreifach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	74
Abbildung 43: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller vierfach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	75
Abbildung 44: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller fünffach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.	75
Abbildung 45: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller sechsfach ungesättigter Diacyl- Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.	76
Abbildung 46: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller vierfach und aller sechsfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.	77
Abbildung 47: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller einfach ungesättigter und aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben.....	79
Abbildung 48: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller mehrfach- und aller einfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie. ...	79
Abbildung 49: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller mehrfach ungesättigter und aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben.....	80
Abbildung 50: Summenformel der Phosphatidylcholin-Plasmalogene	82
Abbildung 51: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	83
Abbildung 52: Quantitative Bestimmung von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	83
Abbildung 53: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	84
Abbildung 54: Quantitative Bestimmung von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	85
Abbildung 55: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	86

Abbildung 56: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	86
Abbildung 57: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	87
Abbildung 58: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	87
Abbildung 59: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	88
Abbildung 60: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	89
Abbildung 61: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	89
Abbildung 62: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	90
Abbildung 63: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	91
Abbildung 64: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	92
Abbildung 65: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	92
Abbildung 66: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	93
Abbildung 67: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:5 in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.	93
Abbildung 68: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	95
Abbildung 69: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	96
Abbildung 70: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	96
Abbildung 71: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	97
Abbildung 72: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	98
Abbildung 73: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	99

Abbildung 74: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	99
Abbildung 75: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben.....	103
Abbildung 76: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller gesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	103
Abbildung 77: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller dreifach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	104
Abbildung 78: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller vierfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	105
Abbildung 79: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller sechsfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	105
Abbildung 80: Quantitative Bestimmung des Gehalts des Quotienten aller vierfach und sechsfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	106
Abbildung 81: Summenformel der Lyso-Phosphatidylcholine.....	108
Abbildung 82: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 06:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	109
Abbildung 83: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 16:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	109
Abbildung 84: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	110
Abbildung 85: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	110
Abbildung 86: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	111
Abbildung 87: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	111
Abbildung 88: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	112
Abbildung 89: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	113
Abbildung 90: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	114
Abbildung 91: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 26:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	115

Abbildung 92: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 28:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	116
Abbildung 93: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben.....	118
Abbildung 94: Summenformel der Sphingomyeline	118
Abbildung 95: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 14:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	119
Abbildung 96: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 16:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	119
Abbildung 97: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 16:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	120
Abbildung 98: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	120
Abbildung 99: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	121
Abbildung 100: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:2 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	122
Abbildung 101: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	122
Abbildung 102: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 24:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	123
Abbildung 103: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 24:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	123
Abbildung 104: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 26:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	124
Abbildung 105: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 26:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	124
Abbildung 106: Quantitative Bestimmung des Gesamtgehalts aller Sphingomyeline in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	125
Abbildung 107: Quantitative Bestimmung des Quotienten des Gesamtgehalts aller Sphingomyeline und aller Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	125
Abbildung 108: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Sphingomyelinen in humanen Serumproben	127
Abbildung 109: Summenformel von Carnitin.....	128
Abbildung 110: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	128

Abbildung 111: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	129
Abbildung 112: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C4 in humanen Liquorproben mittels Massenspektrometrie.....	129
Abbildung 113: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C4 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	130
Abbildung 114: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	130
Abbildung 115: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	131
Abbildung 116: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 M DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	131
Abbildung 117: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5:1 DC in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	132
Abbildung 118: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	133
Abbildung 119: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	133
Abbildung 120: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	134
Abbildung 121: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C7 DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	134
Abbildung 122: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C8 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	135
Abbildung 123: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C8:1 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	136
Abbildung 124: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C9 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	137
Abbildung 125: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	138
Abbildung 126: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	138
Abbildung 127: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	139
Abbildung 128: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	140

Abbildung 129: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	140
Abbildung 130: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12 DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	141
Abbildung 131: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	142
Abbildung 132: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:1 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	143
Abbildung 133: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:1 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	144
Abbildung 134: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	145
Abbildung 135: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:2 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	145
Abbildung 136: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	146
Abbildung 137: Quantitative Be-stimmung des Gehalts von Carnitin C16 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	147
Abbildung 138: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:1 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	147
Abbildung 139: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:1 OH in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	148
Abbildung 140: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	148
Abbildung 141: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:2 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	149
Abbildung 142: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C18:1 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	150
Abbildung 143: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C18:2 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	151
Abbildung 144: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller Carnitine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	151
Abbildung 145: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.....	152
Abbildung 146: Quantitative Bestimmung des Gehalts der Summe aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C16 und C18 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.....	153

Abbildung 147: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Carnitinen in humanen Serumproben	157
Abbildung 148: Zeitlicher Verlauf der Substratumsetzung durch die β -Sekretase in Abhängigkeit von der Konzentration der internen Standardreihe aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen.....	159
Abbildung 149: Quantitative Bestimmung der β -Sekretase-Aktivität in humanen Vollblutproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.....	160
Abbildung 150: Zeitlicher Verlauf der Substratumsetzung durch die β -Sekretase in Abhängigkeit von der Konzentration der internen Standardreihe aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen.....	161
Abbildung 151: Quantitative Bestimmung der γ -Sekretase-Aktivität in humanen Vollblutproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.....	162
Abbildung 152: A β 40-Gehalt nach Inkubation einer humanen Liquorprobe mit synthetischem A β 40 und Immundektektion mittels Western-Blot.	163
Abbildung 153: Quantitative Be-stimmung der Gesamtdegradation von A β 40 in humanen Liquorproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.	164
Abbildung 154: Veränderung des Gehalts von Interleukin 1b in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)	166
Abbildung 155: Veränderung des Gehalts von Interleukin 6 in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)	167
Abbildung 156: Veränderung des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)	168
Abbildung 157: Veränderung des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α in humanen Liquorproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)	168
Abbildung 158: Zusammenfassung der Auswirkung einer 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von hochgradig ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholinen und die Alzheimer Krankheit.....	175
Abbildung 159: Import längerkettiger Fettsäuren (>10 Kohlenstoffatome) in die Mitochondrien	181
Abbildung 160: Zusammenfassung des protektiven Einflusses von Fortasyn auf die Alzheimer Krankheit durch Reduktion der Neuroinflammation.....	191

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kooperationen an den Ergebnissen und Abbildungen dieser Arbeit.....	XXVIII
Tabelle 2: Die wichtigsten A β -degradierenden Enzyme	9
Tabelle 3: Nährstoffkombination Fortasyn Connect in Souvenaid	16
Tabelle 4: Studiendesign und Ergebnis der RCTs Souvenirl, S-Connect und Souvenirll	17
Tabelle 5: Verwendete Verbrauchsmaterialien	21
Tabelle 6: Verwendete Chemikalien.....	22
Tabelle 7: Verwendete Geräte und Zubehör	23
Tabelle 8: Verwendete kommerziell erhältliche Kits.....	24
Tabelle 9: Verwendete Antikörper	24
Tabelle 10: Verwendete Zelllinien	24
Tabelle 11: Humane Proben.....	25
Tabelle 12: Verwendete Fluorometrische Substrate	34
Tabelle 13: Injektion der Proben in das Massenspektrometer	39
Tabelle 14: ESI-MS Einstellungen zur Messung von diacyl-Phosphatidylcholin (PCaa).....	40
Tabelle 15: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen (PCae)	41
Tabelle 16: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Lyso-Phosphatidylcholin (Lyso-PC).....	42
Tabelle 17: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Sphingomyelin (SM)	42
Tabelle 18: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Carnitin.....	43
Tabelle 19: Geräteeinstellungen der 4000QTRAP zur Messung von Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Carnitin.....	44
Tabelle 20: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben	69
Tabelle 21: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt gesättigter und ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben .	81
Tabelle 22: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben	100
Tabelle 23: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt gesättigter und ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben	107

Tabelle 24: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben	116
Tabelle 25: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Sphingomyelinen in humanen Serumproben.....	126
Tabelle 26: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Carnitinen in humanen Serumproben.....	153
Tabelle 27: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	210
Tabelle 28: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	211
Tabelle 29: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	212
Tabelle 30: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	213
Tabelle 31: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	214
Tabelle 32: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	215
Tabelle 33: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	216
Tabelle 34: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	217
Tabelle 35: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	218
Tabelle 36: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	219
Tabelle 37: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	220
Tabelle 38: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	221
Tabelle 39: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	222
Tabelle 40: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	223
Tabelle 41: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	224

Tabelle 42: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	225
Tabelle 43: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	226
Tabelle 44: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	227
Tabelle 45: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	228
Tabelle 46: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	229
Tabelle 47: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	230
Tabelle 48: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	231
Tabelle 49: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	232
Tabelle 50: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	233
Tabelle 51: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	234
Tabelle 52: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	235
Tabelle 53: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	236
Tabelle 54: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	237
Tabelle 55: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	238
Tabelle 56: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	239
Tabelle 57: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	240
Tabelle 58: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	241
Tabelle 59: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	242

Tabelle 60: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	243
Tabelle 61: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	244
Tabelle 62: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	245
Tabelle 63: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	246
Tabelle 64: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	247
Tabelle 65: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	248
Tabelle 66: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	249
Tabelle 67: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	250
Tabelle 68: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	251
Tabelle 69: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	252
Tabelle 70: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	253
Tabelle 71: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	254
Tabelle 72: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	255
Tabelle 73: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	256
Tabelle 74: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	257
Tabelle 75: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	258
Tabelle 76: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	258
Tabelle 77: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	259

Tabelle 78: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	259
Tabelle 79: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	260
Tabelle 80: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	260
Tabelle 81: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	261
Tabelle 82: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	261
Tabelle 83: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	262
Tabelle 84: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	262
Tabelle 85: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	263
Tabelle 86: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	264
Tabelle 87: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	265
Tabelle 88: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	265
Tabelle 89: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	266
Tabelle 90: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	266
Tabelle 91: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	267
Tabelle 92: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	267
Tabelle 93: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	268
Tabelle 94: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	268
Tabelle 95: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	269

Tabelle 96: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	269
Tabelle 97: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	270
Tabelle 98: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	270
Tabelle 99: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	271
Tabelle 100: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	272
Tabelle 101: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	273
Tabelle 102: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	274
Tabelle 103: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	275
Tabelle 104: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	276
Tabelle 105: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	277
Tabelle 106: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	278
Tabelle 107: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	279
Tabelle 108: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	280
Tabelle 109: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)	281

Tabelle 110: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)	282
Tabelle 111: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	283
Tabelle 112: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	284
Tabelle 113: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	285
Tabelle 114: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	286
Tabelle 115: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	287
Tabelle 116: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	288
Tabelle 117: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	289
Tabelle 118: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	290
Tabelle 119: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	291
Tabelle 120: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	292
Tabelle 121: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	293
Tabelle 122: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	294
Tabelle 123: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	295
Tabelle 124: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	296
Tabelle 125: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	297
Tabelle 126: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	298
Tabelle 127: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	299

Tabelle 128: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	300
Tabelle 129: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	301
Tabelle 130: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	302
Tabelle 131: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	303
Tabelle 132: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	304
Tabelle 133: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	305
Tabelle 134: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	306
Tabelle 135: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	307
Tabelle 136: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	308
Tabelle 137: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	309
Tabelle 138: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	310
Tabelle 139: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	311
Tabelle 140: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	312
Tabelle 141: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	313
Tabelle 142: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	314
Tabelle 143: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	315

Tabelle 144: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	316
Tabelle 145: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	317
Tabelle 146: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	318
Tabelle 147: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	319
Tabelle 148: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	319
Tabelle 149: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	320
Tabelle 150: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	320
Tabelle 151: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	321
Tabelle 152: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	321
Tabelle 153: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	322
Tabelle 154: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	322
Tabelle 155: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	323
Tabelle 156: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	323
Tabelle 157: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	324
Tabelle 158: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	324
Tabelle 159: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	325
Tabelle 160: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	325
Tabelle 161: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	325

Tabelle 162: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	326
Tabelle 163: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	326
Tabelle 164: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	326
Tabelle 165: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sekretasen in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	327
Tabelle 166: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sekretasen in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	328
Tabelle 167: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sekretasen in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	329
Tabelle 168: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sekretasen in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	330
Tabelle 169: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	331
Tabelle 170: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	332
Tabelle 171: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Aktivität A β -degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	333
Tabelle 172: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Aktivität A β -degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	334
Tabelle 173: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Spingomyeline und Carnitine und der Aktivität A β -degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	335
Tabelle 174: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	336
Tabelle 175: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	337
Tabelle 176: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	338

Tabelle 177: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	339
Tabelle 178: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	340
Tabelle 179: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	341
Tabelle 180: Spearman-Korrelationen der Entzündungsmediatoren, der Aktivität A β -degradierender Enzyme sowie der Sekretasen in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn.....	342
Tabelle 181: Spearman-Korrelationen der Entzündungsmediatoren, der Aktivität A β -degradierender Enzyme sowie der Sekretasen in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn	343

Kooperationen

Einige Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Kooperationen erstellt, eine Übersicht ist in der folgenden Tabelle ersichtlich. Insbesondere danke ich der LipidiDiet-Studie für die Bereitstellung der innerhalb dieser Arbeit vermessenen Proben.

Tabelle 1: Kooperationen an den Ergebnissen und Abbildungen dieser Arbeit

Anteil dieser Arbeit	Ausführende Person
Supervision und fachliche Betreuung	Prof. Dr. Tobias Hartmann
Supervision, fachliche Betreuung, Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung	Prof. Dr. Marcus Grimm Dr. Heike Grimm
Bereitstellung der humanen Proben	LipidiDiet-Studie
Fachliche Betreuung der verwendeten zellbiologischen Methoden	Dr. Janine Mett
Hilfe bei der Etablierung der Messung der Gesamtdegradation von A β mittels Western-Blot und fluorometrischer Messverfahren	Dr. Janine Mett
Mithilfe bei der Messung der Entzündungsmediatoren mittels ELISA	Dr. Janine Mett Dr. Heike Grimm
Hilfe bei der Etablierung der fluorometrischen Aktivitätsmessung der β - und γ -Sekretase	Dr. Viola Haupenthal
Hilfe bei der Etablierung der Messung der einzelnen Lipidspezies mithilfe der ESI-Massenspektrometrie	Dr. Christoph Stahlmann
Bereitstellung der Ergebnisse der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn respektive Placebo auf die Aktivität der aktiven β -Sekretase BACE1 nach weiterer Selektionierung der Patientengruppe	Prof. Dr. Marcus Grimm

1 Zusammenfassung

Die Alzheimer Krankheit ist pathophysiologisch durch extrazelluläre Ablagerungen des β -Amyloid Peptids ($A\beta$) und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel charakterisiert. $A\beta$ entsteht dabei durch proteolytische Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins durch die β - und γ -Sekretase. Neben der $A\beta$ -Produktion wird der $A\beta$ -Gehalt im Hirngewebe auch durch Eliminationsmechanismen reguliert, so wird $A\beta$ durch Mikroglia und Astrozyten phagozytiert oder durch verschiedene Proteasen enzymatisch abgebaut. Durch die Ablagerung von $A\beta$ kommt es zu einer verstärkten Neuroinflammation sowie folglich zu einem Verlust von Axonen und Neuronen, wodurch das makroskopische Bild der Hirnatrophie und klinisch eine zunehmende Beeinträchtigung der Kognition zu beobachten ist.

Das menschliche Gehirn besteht zu einem Großteil aus Lipiden. Veränderungen der zerebralen Lipidkomposition, wie sie im Rahmen der Alzheimer Krankheit beobachtet werden, haben großen Einfluss auf neuronale Prozesse. Die Alteration der Lipidhomöostase durch die Substitution verschiedener Nährstoffe wurde bereits in einigen Studien mit einer protektiven Wirkung auf die Alzheimer Krankheit in Verbindung gebracht. In der randomisierten kontrollierten multizentrischen europaweiten Studie LipiDiDiet wurde der Einfluss der Substitutionstherapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect respektive Placebo auf insgesamt 311 Patienten im prodromalen Alzheimer-Stadium untersucht. Es zeigte sich eine signifikant bessere Kognition sowie eine signifikant geringere Hirnatrophie nach 36-monatiger Intervention mit Fortasyn.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss einer 24-monatigen Therapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect respektive Placebo auf den Gehalt einzelner Biomarker der Alzheimer Krankheit sowie verschiedener Lipidspezies untersucht, die in dieser Arbeit verwendeten humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben nach 24-monatiger Intervention wurden mir durch die LipiDiDiet-Studie zur Verfügung gestellt.

Mithilfe der ESI-Massenspektrometrie wurde der Gehalt verschiedener Lipide bestimmt. Dabei zeigte sich in der Fortasyn-Gruppe eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Diacyl-Phosphatidylcholine, Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine, insbesondere zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts der Docosahexaensäure (Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies 22:6). Zudem wurde eine signifikante Zunahme des Sphingomyelin- und Carnitingehalts nachgewiesen. Die möglichen protektiven Effekte dieser veränderten Lipidkomposition wurden bereits in vorherigen Studien belegt.

Zur Beurteilung der A β -Synthese im Rahmen der APP-Prozessierung wurde die Aktivität der β - und γ -Sekretase in humanen Vollblutproben mithilfe fluorometrischer Verfahren bestimmt. Hierbei zeigte sich nach weiterer Selektionierung der Probanden eine signifikante Reduktion der β -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn, ein Einfluss auf die Aktivität der γ -Sekretase ergab sich nicht.

Die Aktivitätsmessung der A β -degradierenden Enzyme erfolgte mittels Western-Blot beziehungsweise mithilfe fluorometrischer Messverfahren, signifikante Veränderungen der Gesamtdegradation von A β in der Fortasyn-Gruppe wurden nicht festgestellt.

Zur Beurteilung der Neuroinflammation wurde mithilfe ELISA der Gehalt der Entzündungsmediatoren Interleukin 1b (IL1b), Interleukin 6 (IL6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) bestimmt. Innerhalb des 24-monatigen Interventionszeitraums zeigte sich eine Reduktion von IL1 β , IL6 und TNF α unabhängig von der Therapie, unter Substitution mit Fortasyn wurde jedoch ein signifikant stärkerer Abfall von IL6 und TNF α beobachtet.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse können somit insbesondere die Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine, die Zytokine IL1 β , IL6 und TNF α sowie die Aktivität von BACE1 als diagnostische und prognostische Parameter der Alzheimer Krankheit identifiziert werden.

2 Einleitung

2.1 Die Alzheimer Krankheit

2.1.1 Definition

Die Alzheimer Krankheit (engl. Alzheimer's Disease, AD) ist nach ICD-10 (engl. International Classification of Diseases) „eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“.

2.1.2 Historische Hintergründe

Der Begriff der Alzheimer Krankheit ist zurückzuführen auf den deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer. Im Jahr 1907 veröffentlichte er einen Bericht über „eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ seiner Patientin Auguste Deter, deren Krankheitsverlauf er über einige Zeit beobachtet hatte (Alzheimer, A., 1907). Im Rahmen dieser Arbeit gelang es ihm, erstmals einen Zusammenhang des Krankheitsbilds zu den neuropathologischen Veränderungen im Hirngewebe der Patienten herzustellen (Alzheimer, A., 1907).

Die Benennung der Alzheimer Krankheit nach ihrem Erstbeschreiber geschah erstmals in einer Publikation Emil Kräplins (Kraeplin, E., 1910).

2.1.3 Epidemiologie

Im Jahr 2021 lag die Prävalenz von Demenzerkrankungen weltweit nach Schätzungen bei etwa 55 Millionen Menschen. Es wird angenommen, dass diese Zahl aufgrund des fortschreitenden demographischen Wandels auf 78 Millionen im Jahr 2030 und 139 Millionen im Jahr 2050 ansteigen könnte (WHO Dementia 2021).

Mit der wachsenden Inzidenz geht eine steigende sozioökonomische Belastung einher. Weltweit verursacht Demenz geschätzte Kosten von einer Billion US-Dollar, auch hier mit steigender Tendenz in den kommenden Jahren (World Alzheimer Report, 2019).

Die häufigste Ursache für Demenz ist mit 60-70% die Alzheimer Krankheit (Plassman et al., 2007). Ab einem Alter von 65 Jahren beträgt das Lebenszeitrisiko für AD etwa 6,3% für Männer und 12% für Frauen (Seshadri et al., 1997).

Zunehmendes Alter ist der Hauptriskofaktor für Demenz. Es ist daher ersichtlich, dass der Alzheimer Krankheit und Demenz im Allgemeinen eine zunehmende Bedeutung innerhalb einer stetig alternden Gesellschaft zukommen wird.

2.1.4 Klinik, Risikofaktoren und Diagnostik

Das früheste Symptom der Alzheimer Krankheit ist meist eine schleichend voranschreitende Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu Störungen der zeitlichen und räumlichen Orientierung, zu Persönlichkeitsveränderungen und zu psychischen Auffälligkeiten wie Depressionen, Angststörungen oder Halluzinationen kommen. Mit Voranschreiten der Erkrankung nehmen schließlich auch motorische Fähigkeiten ab, wodurch die Patienten zunächst auf Hilfe bei alltäglichen Tätigkeiten angewiesen sind und letztendlich inkontinent und bettlägerig werden (2016 Alzheimer's Disease – Facts And Figures). Die Anfälligkeit für Infektionen steigt, weshalb Sekundärerkrankungen, wie Pneumonien, die häufigste Todesursache bei Patienten mit AD darstellen (Burns et al., 1990).

Jedoch korreliert das Auftreten der ersten Symptome nicht direkt mit den pathologischen Veränderungen im Hirngewebe. Diese können im Rahmen eines präklinischen Stadiums bis zu zwanzig Jahre vor Symptombeginn einsetzen (Jack et al., 2009; Reiman et al., 2012; Villemagne et al., 2013). Sie sind über bildgebende Verfahren oder Untersuchungen verschiedener Biomarker im Blut oder Liquor nachweisbar.

Der Alzheimer Demenz gehen milde kognitive Beeinträchtigungen (engl. mild cognitive impairment, MCI) voraus. Es handelt sich dabei um kognitive Defizite, die schneller voranschreiten als bei gesunden Personen einer vergleichbaren Altersgruppe (Gauthier et al., 2006). Man unterscheidet eine amnestische und eine nicht amnestische Form. Diese können über lange Zeit stagnieren, sich zurückbilden oder in einigen Fällen zu AD voranschreiten. Besonders die amnestische Form der MCI gilt als Risikofaktor für das Voranschreiten zu AD (Fischer et al., 2007).

Es wird unterschieden zwischen einer präsenilen und einer senilen Form von Alzheimer. Die deutlich häufigere senile Form der Alzheimer Krankheit setzt typischerweise nach dem 65. Lebensjahr ein und schreitet langsam fort. Hauptrisikofaktoren für diese sporadische Form sind neben dem Alter eine mangelnde geistige und körperliche Betätigung, Depressionen und die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren Übergewicht, Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus (Barnes and Yaffe, 2011). Auf genetischer Ebene konnte das ε4-Allel des Apolipoprotein E (ApoE) als Risikofaktor nachgewiesen werden (Corder et al., 1993; Sittmatter et al., 1993).

Die familiäre Form von AD (engl. Familial Alzheimer's Disease, FAD) macht nur etwa 1-5% der Erkrankungsfälle aus (Bekris et al., 2010). Diese genetische Form ist auf Punktmutationen der Gene für das amyloide Vorläuferprotein (APP), Presenilin 1 (PS1) oder Presenilin 2 (PS2) zurückzuführen, wobei PS1 am häufigsten betroffen ist (Levy et al., 1990; Levy-Lahad et al., 1995; Sherrington et al., 1995). Sie tritt typischerweise bereits vor dem 60. Lebensjahr auf,

teilweise in sehr jungen Jahren, weshalb sie auch als EOAD (engl. Early onset Alzheimer's disease) bezeichnet wird (Duering et al., 2005).

Die Diagnosestellung einer Demenz erfolgt zunächst klinisch anhand einer Eigen- und Fremdanamnese sowie anhand kognitiver Tests, wie dem Mini Mental Status Test (MMST), dem WMS (engl. Wechsler Memory Scale), dem ADAS (engl. Alzheimer's disease assessment scale) und dem NTB (engl. Neuropsychological Test Battery). Zur Abklärung der Demenzursache wird empfohlen, zusätzlich eine zerebrale Bildgebung mittels Computer- (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), Blutuntersuchungen und eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) durchzuführen.

2.1.5 Pathophysiologie

Histologisch ist die Alzheimer Krankheit hauptsächlich durch extrazelluläre Ablagerungen des β -Amyloid Peptids ($A\beta$), welche auch als senile Plaques bezeichnet werden, und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel (engl. neurofibrillary tangles, NFT) charakterisiert (Goedert et al., 1991). Diese Pathologien konzentrieren sich hauptsächlich auf hippocampale und corticale Hirnregionen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es innerhalb dieser Regionen zum Verlust von Axonen und Neuronen (Scheff and Price, 1993; Scheff and Price, 1998), wodurch das makroskopische Bild der Hirnatrophie entsteht (Dickerson et al., 2001; Mouton et al., 1998).

Die etwa 4kDa schweren β -Amyloid-Peptide entstehen auch bei gesunden Individuen im Rahmen des normalen Zellmetabolismus (Haass et al., 1992) durch proteolytische Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins (engl. Amyloid precursor protein, APP) (Glenner and Wong, 1984; Kang et al., 1987; Masters et al., 1985). Kommt es jedoch zu einem Ungleichgewicht zwischen Bildung und Abbau von $A\beta$, so akkumuliert das hydrophobe Peptid innerhalb des Hirngewebes und aggregiert zunächst zu Oligomeren, anschließend zu Protifibrillen, dann zu reifen Fibrillen und letztendlich zu unlöslichen Plaques (Caughey and Lansbury, 2003). Die Toxizität des $A\beta$ lässt sich auf verschiedene Mechanismen zurückführen, wobei die oligomere Form von bis zu 50 $A\beta$ -Peptiden den größten neurotoxischen Einfluss besitzt (Kayed et al., 2003). So induziert $A\beta$ unter anderem Neuroinflammation (Akiyama et al., 2000; Heneka et al., 2010) und cholinerge Dysfunktion (Buckingham et al., 2009), beeinflusst die Lipidhomöostase und reduziert somit die Zellmembranintegrität (McLaurin and Chakrabarty, 1996; Müller et al., 1995 Grimm et al., 2011a).

Die neurofibrillären Bündel bestehen hauptsächlich aus hyperphosphoryliertem Protein Tau (Grundke-Iqbali et al., 1986b), welches sich intraneuronal ablagert (Binder et al., 1985). Bei Tau handelt es sich um Mikrotubuli-assoziierte Phosphoproteine, die in sechs Isoformen auch unter physiologischen Bedingungen innerhalb von Neuronen vorliegen (Goedert et al., 1989).

Sie regulieren den Zusammenbau neuronaler Mikrotubuli und erhalten somit die Zellstruktur und steuern den axonalen Transport (Weingarten et al., 1975). Im Rahmen der Alzheimer Krankheit kommt es zu einer Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine (Goedert et al., 1992; Grundke-Iqbali et al., 1986b), wodurch die Wechselwirkung zu den Mikrotubuli und somit die Zellintegrität sowie die axonalen Transportprozesse gestört werden (Jameson et al., 1980). Die hyperphosphorylierten Tau-Proteine lagern sich im Verlauf zu unlöslichen gepaarten doppelhelikalnen Filamenten zusammen und bilden so die neurofibrillären Bündel (Grundke-Iqbali et al., 1986a; Lee et al., 1991). Die Bildung der NFTs erfolgt nach einem charakteristischen Verlauf, was die Einteilung der AD in sechs Stadien ermöglicht. Nach den so genannten Braak-Stadien sind NFTs zunächst innerhalb des transentorhinalen Cortex zu finden, danach im restlichen limbischen System und im weiteren Verlauf innerhalb des Neocortexes (Braak and Braak, 1991). Innerhalb der betroffenen Hirnregionen kommt es zu Funktionseinschränkungen der Neurone, zum Untergang von Axonen sowie zum Absterben der Zelle (Iqbali et al., 2009).

Der Zusammenhang zwischen der Ablagerung von A β und der Bildung der Neurofibrillenbündel ist bis dato nicht gänzlich erforscht. Dennoch gibt es einige Studien, die eine „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ stützen (Bolmont et al., 2007; Götz et al., 2001; Hardy and Higgins, 1992). Demnach ist die Ablagerung von A β der initiale Schritt der Alzheimer Krankheit und kann bereits Jahre vor Symptombeginn (Jack et al., 2009; Reiman et al., 2012; Villemagne et al., 2013) Kaskaden induzieren, die zur Hyperphosphorylierung von Tau und schließlich zu Zelltod und Untergang von Axonen und somit zu den typischen Symptomen der Alzheimer Krankheit führen (Hardy and Selkoe, 2002).

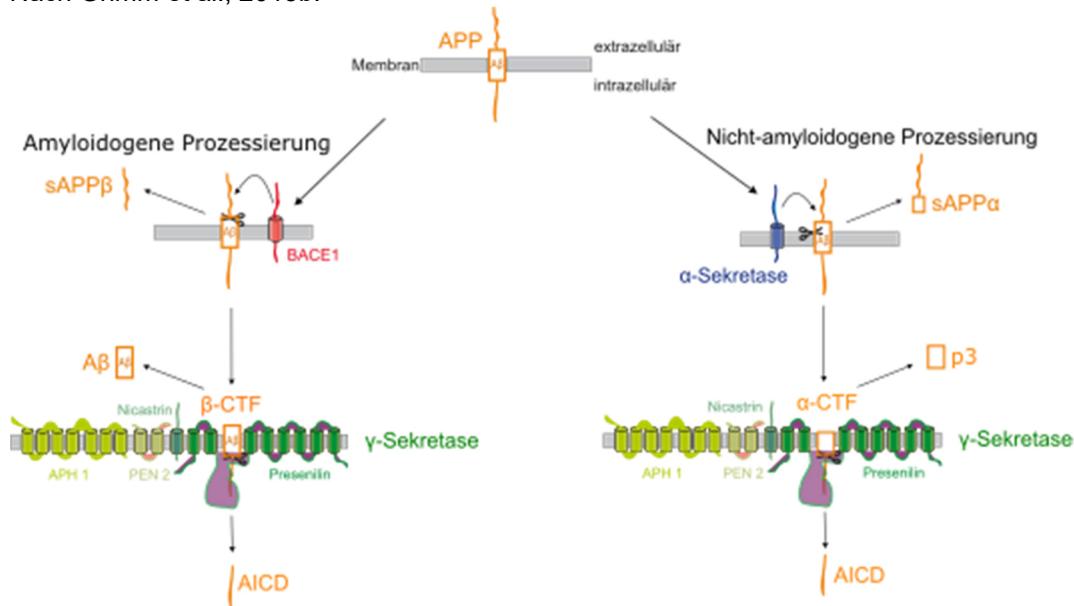
2.2 Molekulare Mechanismen der Alzheimer Krankheit

2.2.1 Die proteolytische Prozessierung des Amyloiden Vorläuferproteins

Das β -Amyloid-Peptid entsteht durch proteolytische Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins (Glenner and Wong, 1984; Masters et al., 1985). Bei APP handelt es sich um ein Typ-1-Transmembranprotein mit einer langen extrazellulären und einer kurzen intrazellulären Domäne (Dyrks et al., 1988). Es gehört gemeinsam mit APLP (engl. Amyloid precursor-like protein) 1 und 2 zu einer evolutionär konservierten Proteinfamilie (Wasco et al., 1992; Wasco et al., 1993), wobei nur APP die $\text{A}\beta$ -Sequenz trägt (Aydin et al., 2012). APP und APLP2 werden ubiquitär exprimiert, APLP1 jedoch lediglich von neuronalem Gewebe (Lorent et al., 1995; Slunt et al., 1994). Das menschliche APP-Gen ist auf Chromosom 21 lokalisiert und beinhaltet 18 Exons (Yoshikai et al., 1990). Es sind acht Isoformen von APP bekannt, die durch alternatives Spleißen entstehen, wobei APP695 (APP mit 695 Aminosäuren Länge) die häufigste Isoform innerhalb menschlicher Neurone darstellt (Kang and Müller-Hill, 1990). Das amyloide Vorläuferprotein kann auf zwei verschiedene Arten prozessiert werden. Man unterscheidet dabei eine amyloidogene und eine nicht-amyloidogene Prozessierung.

Abbildung 1: Die amyloidogene und nicht-amyloidogene APP-Prozessierung

Nach Grimm et al., 2013b.



Die amyloidogene Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins wird durch die β -Sekretase eingeleitet, die APP innerhalb der extrazellulären Domäne schneidet, wodurch sAPP β in den Extrazellularraum freigesetzt wird und das membranständige β -CTF entsteht. Letzteres wird nachfolgend durch die γ -Sekretase prozessiert, was zur Freisetzung von $\text{A}\beta$ in den Extrazellularraum und von AICD ins Zytosol führt. Im Rahmen der nicht-amyloidogenen APP-Prozessierung kommt es durch den initialen Schnitt der α -Sekretase zur Freisetzung von sAPP α in den Extrazellularraum und der Entstehung von α -CTF, welches im Folgenden ebenfalls durch die γ -Sekretase prozessiert wird, wodurch das Peptid p3 in den Extrazellularraum und wiederum AICD in das Zytosol freigesetzt werden.

$\text{A}\beta$ entsteht lediglich im Rahmen der amyloidogenen Prozessierung von APP. Diese wird durch die β -Sekretase eingeleitet. Sie schneidet APP innerhalb der extrazellulären Domäne, wodurch sAPP β (engl. soluble β -secreted APP) in den Extrazellularraum freigesetzt wird und das membranständige β -CTF (engl. β -cleaved C-terminal fragment) entsteht. Letzteres wird im folgenden Schritt durch die γ -Sekretase prozessiert, was zur Freisetzung von $\text{A}\beta$ in den Extrazellularraum und von AICD (engl. APP intracellular domain) ins Zytosol führt (Le Brocq et al., 1998; Vassar et al., 1999).

Bei der aktiven β -Sekretase BACE1 (engl. β -site APP cleaving enzyme) handelt es sich um eine membranständige Aspartatprotease mit einem sauren pH-Optimum (Cai et al., 2001; Vassar et al., 1999; Yan et al., 1999). Daher ist das Typ-1-Transmembranprotein hauptsächlich innerhalb des Golgi-Apparats oder der Endosomen lokalisiert (Walter et al., 2001). Der β -Sekretase-Schnitt geschieht klassischerweise vor der 1. oder 11. Aminosäure der $\text{A}\beta$ -Sequenz innerhalb des APP, wodurch β -CTF von 99 beziehungsweise 89 Aminosäuren Länge (C99 oder C89) entsteht (Gouras et al., 1998; Vassar et al., 1999).

Die γ -Sekretase ist ein Multienzymkomplex aus mindestens den vier Untereinheiten PS1 oder PS2 als katalytischem Zentrum, PEN2 (engl. Presenilin Enhancer 2), Aph1 (engl. Anterior pharynx defective 1) a oder b und Nicastin, die alle wiederum Transmembranproteine darstellen (Baulac et al., 2003; Kimberly et al., 2003; Wolfe et al., 1999). Der Heterotetramer ist innerhalb der Plasmamembran sowie in intrazellulären Kompartimenten lokalisiert (Chyung et al., 2005; Frykman et al., 2010). Der γ -Sekretase-Schnitt erfolgt nach Abtrennung der extrazellulären Domäne innerhalb der hydrophoben Transmembrandomäne des APP (Grziwa et al., 2003). Dabei wird vorwiegend $\text{A}\beta$ 1-40 bzw. $\text{A}\beta$ 11-40 (im Folgenden vereinfacht $\text{A}\beta$ 40) oder $\text{A}\beta$ 1-42 bzw. $\text{A}\beta$ 11-42 (im Folgenden vereinfacht $\text{A}\beta$ 42) gebildet, wobei $\text{A}\beta$ 40 die deutlich häufigere Form darstellt (Wang et al., 1996). Jedoch spielt $\text{A}\beta$ 42 für die Alzheimer Pathologie eine entscheidende Rolle, da das Peptid durch die beiden zusätzlichen hydrophoben Aminosäuren Isoleucin und Alanin schneller aggregiert als $\text{A}\beta$ 40 (Jarrett et al., 1993) und so innerhalb der amyloiden Plaques die häufigste Form ist (Iwatsubo et al., 1994; Tamaoka et al., 1995).

Bei der nicht-amyloidogenen APP-Prozessierung wird die Bildung von $\text{A}\beta$ durch den initialen Schnitt der α -Sekretase vor der 16. Aminosäure der $\text{A}\beta$ -Sequenz des APP verhindert (Esch et al., 1990). Der α -Sekretase-Schnitt innerhalb der extrazellulären Domäne von APP verursacht die Freisetzung von sAPP α (engl soluble α -secreted APP) in den Extrazellularraum und die Entstehung von α -CTF (engl. α -cleaved C-terminal fragment). Das 83 Aminosäuren lange α -CTF (C83) wird im Folgenden ebenfalls durch die γ -Sekretase prozessiert, wodurch das Peptid p3 in den Extrazellularraum und wiederum AICD in das Zytosol freigesetzt werden (Haass et al., 1993; Lammich et al., 1999; Le Brocq et al., 1998).

Die α -Sekretase ist eine membranständige Zink-Metalloprotease der ADAM-Proteinfamilie (engl. a disintegrin and metalloproteinase) und ist hauptsächlich innerhalb der Zellmembran lokalisiert (Parvathy et al., 1999). ADAM9, ADAM10 und ADAM17, auch bekannt als TACE (engl. Tumor Necrosis Factor α Converting Enzyme) stellen dabei die bisher bekannten α -Sekretasen dar (Koike et al., 1999; Lammich et al., 1999; Slack et al., 2001), wobei ADAM10 die größte α -Sekretase-Aktivität innerhalb neuronaler Zellen besitzt (Kuhn et al., 2010).

2.2.2 Die Elimination von A β aus dem Hirngewebe

Neben der A β -Produktion durch die amyloidogene APP-Prozessierung wird der A β -Gehalt im Hirngewebe auch von Abbau- und Transportprozessen reguliert (Saido, 1998). Es konnte nachgewiesen werden, dass in humaner Cerebrospinalflüssigkeit pro Stunde eine A β -Produktion von 7,6% einem A β -Abbau von 8,3% gegenüber steht (Bateman et al., 2006). So ist davon auszugehen, dass unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen Anabolismus und Katabolismus von A β vorliegt.

Die Elimination von A β innerhalb des Hirngewebes unterliegt hauptsächlich der Phagozytose durch Mikroglia und Astrozyten (Frautschy et al., 1992; Rogers and Lue, 2001; Wyss-Coray et al., 2003) sowie dem enzymatischen Abbau durch verschiedene Proteasen (Baranello et al., 2015; Miners et al., 2011; Saido and Leissring, 2012). Eine Übersicht über diese A β -degradierenden Enzyme stellt folgende Tabelle dar.

Tabelle 2: Die wichtigsten A β -degradierenden Enzyme

Abkürzungen: ACE: engl. Angiotensin converting enzyme; ECE: engl. Endothelin converting enzyme; IDE: engl. Insulin degrading enzyme; MMP: engl. Matrix metalloproteinase; NEP: Neprilysin; ER: endoplasmatisches Retikulum
(Baranello et al., 2015; Miners et al., 2011; Saido and Leissring, 2012)

Bezeichnung	Typ	Lokalisation	In vivo Relevanz
ACE	Metalloprotease	Plasmamembran, ER, Golgi-Apparat	Nein
Cathepsin B	Cysteinprotease	Sezerniert, Endosomen, Lysosomen	Nein
ECE 1 & 2	Metalloprotease	Plasmamembran, ER, Golgi-Apparat, Endosomen	Ja
IDE	Metalloprotease	sezerniert, Plasmamembran, ER, Zytosol, Endosomen, Lysosomen, Mitochondrien, Peroxisomen	Ja
MMP 2 & 9	Metalloprotease	sezerniert, ER, Golgi-Apparat, Plasmamembran (MMP9)	Ja
NEP	Metalloprotease	Plasmamembran, ER, Golgi-Apparat	Ja
Plasmin	Serinprotease	sezerniert, Zytosol, ER, Golgi-Apparat	Nein

Zusätzlich unterliegt A β einigen Transportprozessen in den Lymph-, Liquor- oder Blutfluss. So wird das Peptid entlang perivaskulärer Basalmembranen zu regionalen Lymphknoten und in die Cerebrospinalflüssigkeit transportiert (Preston et al., 2003). Der Transport über die Blut-Hirn-Schranke in die Blutzirkulation wird über LRP (engl. Lipoprotein receptor-related protein) und die P-Glykoprotein-Efflux-Pumpe reguliert (Kang et al., 2000; Lam et al., 2001). Umgekehrt ist ein Import von A β über die Blut-Hirn-Schranke mittels RAGE (engl. Receptor for advanced glycation end products) möglich (Deane et al., 2003). Im Blut wird A β nach der Bindung an sLRP (engl. Soluble lipoprotein receptor-related protein) zu Leber und Niere transportiert, wo das Peptid schließlich metabolisiert wird (Sagare et al., 2007).

Die Kombination all dieser Mechanismen führt zu einer zerebralen A β -Halbwertszeit, die sich zwischen unter 25 bis 150 Minuten bewegt (Savage et al., 1998; Shibata et al., 2000).

2.3 Lipide und die Alzheimer Krankheit

Das menschliche Gehirn besteht zu einem Großteil aus Lipiden. Veränderungen der zerebralen Lipidhomöostase haben großen Einfluss auf neuronale Prozesse und können neurodegenerative Erkrankungen fördern (Grimm et al., 2007). Da innerhalb des Hirngewebes von AD-Patienten eine veränderte Lipidkomposition festgestellt wurde (Grimm et al., 2011a), liegt die Vermutung nahe, dass auch diese Erkrankung mit dem Lipidmetabolismus in Zusammenhang steht.

Lipide besitzen innerhalb des Organismus eine Vielzahl von Funktionen, beispielsweise stellen sie den Hauptbestandteil zellulärer Membranen dar und beeinflussen die Aktivität der Membranproteine (Lee, 2004). Da es sich bei APP, den Sekretasen und einigen A β -degradierenden Enzymen ebenfalls um Transmembranproteine handelt, ist ersichtlich, dass auch der A β -Gehalt durch die Lipidkomposition innerhalb der Membranen beeinflusst werden kann. So sind innerhalb von Plasmamembranen so genannte Lipid-Raft-Mikrodomänen zu erkennen. Bei ihnen handelt es sich um kleine (10-200nm) detergenzresistente cholesterin- und sphingolipidreiche Mikrodomänen in der Plasmamembran (Lingwood and Simons, 2010; London and Brown, 2000). Diese dynamischen Mikrodomänen enthalten einen erhöhten Gehalt der aktiven β -Sekretase BACE 1 und des aktiven Zentrums des γ -Sekretase-Komplexes, Presenilin (Parkin et al., 1999; Riddell et al., 2001; Vetrivel et al., 2004). ADAM 10, die wichtigste α -Sekretase hingegen, ist nicht vorzufinden (Kojro et al., 2001). Daher ist es naheliegend, dass die amyloidogene APP-Prozessierung bevorzugt innerhalb der Lipid-Raft-Mikrodomänen abläuft, die nicht-amyloidogene hingegen in den so genannten Non-Raft-Domänen (Ehehalt et al., 2003). Letztere enthalten hauptsächlich Phospholipide und ungesättigte Fettsäuren und weisen eine deutlich höhere Fluidität auf. Auch die Länge und das Aggregationsverhalten des innerhalb der amyloidogenen APP-Prozessierung entstandenen A β sind von der Lipidumgebung abhängig (Fantini and Yahi, 2010; Winkler et al., 2012).

Trotz der Vielzahl an Zusammenhängen zwischen der Alzheimer Krankheit und dem Lipidmetabolismus konnte bis dato noch nicht vollständig geklärt werden, ob es sich bei den Veränderungen in der Lipidkomposition um eine Ursache oder eine Folge von AD handelt. Möglicherweise handelt es sich vielmehr um bidirektionale Wechselwirkungen zwischen AD und der Lipidhomöostase.

2.3.1 Glycerophospho- und Sphingolipide

Glycerophospholipide und Sphingolipide stellen neben Cholesterin die wichtigsten Membranlipide menschlicher und tierischer Zellen dar.

Zur Gruppe der Glycerophospholipide gehören die Phosphatidylcholine, -inositole, -serine und -ethanolamine sowie die Cardiolipine. Als Grundbausteine enthalten sie ein Glycerin, eine Phosphatgruppe und zwei meist ungesättigte Fettsäuren, die mittels Esterbindung an das endständige C-Atom des Glycerins gebunden sind. Strukturverwandte sind die Plasmalogene, welche anstatt der Ester- eine Etherbindung zwischen dem Glycerin und den Fettsäuren aufweisen. Sie werden mithilfe der Dihydroxyacetonphosphat-Synthase (AGPS) gebildet.

Sphingolipide können in Sphingophospholipide und Glykolipide unterteilt werden. Der wichtigste Vertreter der Sphingophospholipide ist das Sphingomyelin, welches mithilfe der Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase (SPT) synthetisiert und über die neutrale Sphingomyelinase (nSMase) abgebaut wird.

Der Metabolismus der Glycerophospho- und Sphingolipide weist einige Wechselwirkungen mit der Alzheimer Krankheit auf. So zeigte sich, dass die Enzymaktivität der nSMase des Sphingomyelinabbaus dem direkten Einfluss von A β unterliegt (Grimm et al., 2005). Zudem beeinflusst AICD die Lipidhomöostase durch transkriptionelle Regulation der SPT der Sphingolipidsynthese (Grimm et al., 2011b) und der AGPS der Plasmalogenysnthese (Grimm et al., 2011d). Im Gegenzug ist auch die A β -Bildung durch den Lipidmetabolismus reguliert (Grimm et al., 2012).

2.3.2 Docosahexaensäure

Die essentielle ω -3-Fettsäure Docosahexaesäure (engl. Docosahexaenoic acid, DHA) stellt einen Großteil der ungesättigten Fettsäuren innerhalb neuronaler Membranen des menschlichen Gehirns dar. Sie wird hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen, insbesondere durch den Verzehr von fettigem Fisch.

DHA ist beteiligt an der Neubildung und Differenzierung neuronaler Zellen (Dagai et al., 2009; Katakura et al., 2009) und schützt gleichzeitig vor einem gesteigerten Zelluntergang und einem damit verbundenen Verlust von Synapsen (Calon et al., 2004). Der Einbau von DHA in zelluläre Membranen führt zu einer Erhöhung der Membranfluidität, wodurch die Zellfunktion beeinflusst wird. So ermöglicht eine erhöhte Fluidität insbesondere auf Ebene der Synapsen den vermehrten Einbau von Ionenkanäle und somit die Steigerung der Neurotransmission (Wassall and Stillwell, 2009). Ein Zusammenhang zwischen einer gesteigerten DHA-Substitution und einer Verbesserung der Kognition und Lernfähigkeit konnte in diesem

Zusammenhang bereits experimentell (Hashimoto et al., 2006) und anhand epidemiologischer Studien belegt werden (Kalmijn et al., 1997; Morris et al., 2003).

Neben diesen allgemeinen Zusammenhängen zwischen der Kognition und DHA konnten auch direkte Wechselwirkungen mit der Alzheimer Krankheit nachgewiesen werden. So zeigte sich nach Substitution von DHA eine Reduktion des Gehalts von A β als auch von hyperphosphoryliertem Tau (Green et al., 2007). Die Reduktion des A β -Gehalts durch DHA ist auf die Inhibierung der β - und γ -Sekretase und die gleichzeitige Steigerung der nicht-amyloidogenen APP-Prozessierung zurückzuführen (Grimm et al., 2011c).

2.4 Neuroinflammation und die Alzheimer Krankheit

Etwa 10% der Zellen des menschlichen Gehirns sind Mikrogliazellen (Heneka and O'Banion, 2007). Sie sind Teil des unspezifischen Immunsystems und besitzen in ihrer Funktion große Ähnlichkeit zu peripheren Makrophagen. So werden sie bei Schädigungen des Hirngewebes aktiviert, lagern sich geschädigten oder zerstörten Zellen an und phagozytieren diese (Davis et al., 1994). Auch im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Alzheimer Krankheit, werden vermehrt Mikrogliazellen aktiviert (Streit et al., 2005). Nach ihrer Aktivierung sezernieren sie vermehrt proinflammatorische Mediatoren, die Entzündungsreaktionen innerhalb des Hirngewebes fördern (Griffin et al., 1998). Da insbesondere in der direkten Umgebung extrazellulärer A β -Plaques eine erhöhte Anzahl aktiver Mikrogliazellen festgestellt wurde (Akiyama et al., 2000), ist davon auszugehen, dass Immunprozesse durch AD geschürt werden und bei der Pathogenese der Alzheimer Krankheit eine entscheidende Rolle spielen.

Die genauen Mechanismen der Aktivierung von Mikrogliazellen durch A β sind bis dato noch nicht gänzlich geklärt, es werden jedoch diverse Signalkaskaden, beispielsweise über p38-mitogenaktivierte Proteinkinasen (Giovannini et al., 2002), PRRs (engl. Pattern Recognition Receptors) (Salminen et al., 2009) oder die Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (Kauppinen et al., 2011), diskutiert. Die Aktivierung dieser Kaskaden führt zur morphologischen Transformation (Kreutzberg, 1996) und vermehrten Expression von Oberflächenrezeptoren der Zelle (Liu and Hong, 2003), sowie zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B (Combs et al., 2001) und zur Freisetzung diverser Mediatoren, wie Komplementfaktoren, freier Radikale, Stickoxide und Zytokine (Akiyama et al., 2000; Griffin et al., 1998). All diese Mediatoren wirken proinflammatorisch und können neuronale Dysfunktionen und den Untergang von Neuronen hervorrufen und so den Progress der Alzheimer Krankheit beschleunigen. Dennoch besitzen aktivierte Mikroglia auch protektive Eigenschaften, da sie durch Phagozytose den A β -Gehalt innerhalb des Hirngewebes reduzieren können (Frautschy et al., 1992; Rogers and Lue, 2001).

So lagern sich aktivierte Mikrogliazellen um die A β -Plaques und steigern einerseits die Elimination von A β aus dem Hirngewebe und wirken andererseits proinflammatorisch auf das umliegende Gewebe, insbesondere durch die NF κ B-vermittelte Transkriptionssteigerung und Sekretion diverser Zytokine. Dabei sind hauptsächlich Interleukine (IL), vor allem Interleukin 1 β (IL1 β) und Interleukin 6 (IL6), und der Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) mit der Alzheimer Krankheit assoziiert (Akiyama et al., 2000; Heneka and O'Banion, 2007; Tupper and Arias, 2005). Diese Zytokine besitzen zusätzlich zu ihren allgemein neurotoxischen Eigenschaften auch direkte Auswirkungen auf AD.

2.5 Die multizentrische Studie LipiDiDiet

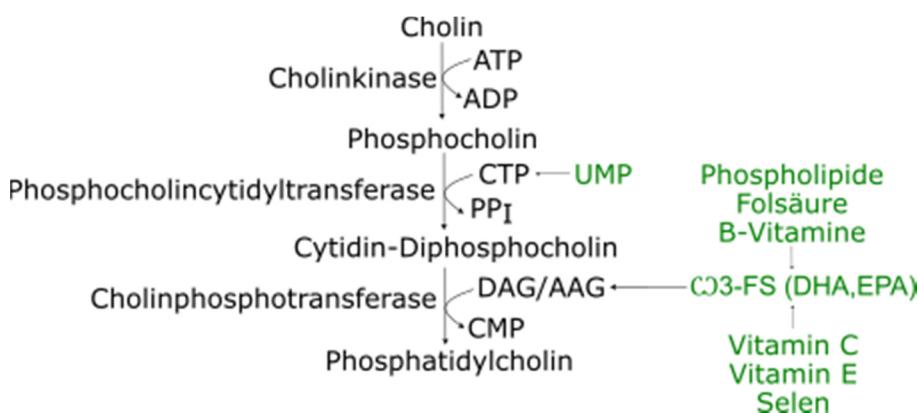
2.5.1 Die spezielle Nährstoffkombination Fortasyn Connect in Souvenaid

Bei der Alzheimer Krankheit kommt es teilweise bereits Jahre vor Symptombeginn (Jack et al., 2009; Reiman et al., 2012; Villemagne et al., 2013) zu zerebralen Ablagerungen von A β und hyperphosphoryliertem Tau in Form von NFTs (Goedert et al., 1991). Diese Ablagerungen führen über eine Vielzahl neurotoxischer Prozesse zu Störungen der Membranintegrität und somit zum Untergang der Axone und Neurone insbesondere in hippocampalen und corticalen Hirnregionen (Scheff and Price, 1993; Scheff and Price, 1998). Dabei korreliert die klinische Manifestation und Symptomschwere der Alzheimer Krankheit hauptsächlich mit dem Verlust der Axone und Neurone (Terry et al., 1991). So stellt die Förderung der Neubildung neuronaler Membranen möglicherweise einen Therapieansatz dar.

Neuronale Membranen bestehen zu einem Großteil aus Phospholipiden, dabei vor allem aus Phosphatidylcholinen (PC) und Phosphatidylethanolaminen (Gibellini and Smith, 2010). Die de-novo-Synthese dieser Phospholipide wurde erstmals 1956 durch Kennedy und Weiss beschrieben (Kennedy und Weiss, 1956). Im Rahmen der PC-Synthese kommt es zu der Bildung des hochenergetischen Zwischenprodukts CDP-Cholin, weshalb dieser Zweig des so genannten Kennedy-Wegs häufig auch als CDP-Cholin-Weg bezeichnet wird (Gibellini and Smith, 2010).

Abbildung 2: Entstehung von Phosphatidylcholin im Rahmen des Kennedy-Wegs

Verändert nach Gibellini et al. 2010



Die de-novo-Synthese der Phosphatidylcholine erfolgt in drei enzymatischen Schritten, die auf das Vorliegen verschiedener Substrate angewiesen sind. Zunächst erfolgt die ATP-abhängige Phosphorylierung von Cholinen zu Phosphocholinen mittels Cholinkinase (CK). Anschließend katalysiert die Phosphocholin-Cytidyltransferase (CCT) den geschwindigkeitsbestimmenden zweiten Schritt (Sundler and Akesson, 1975), bei dem Phospholipide und CTP zu dem hochenergetischen Metabolit CDP-Cholin und Pyrophosphat umgewandelt werden. Letztlich wird CDP-Cholin mit Diacylglycerol (DAG) oder Alkyl-Acylglycerol (AAG) mittels Cholinphosphotransferase (CPT) zu PC und CMP umgesetzt (Gibellini and Smith, 2010).

Die beschriebenen Enzyme werden ubiquitär exprimiert (Lykidis, 2007) und besitzen nur eine geringe Affinität zu den jeweiligen Substraten. Zusätzlich besteht keine negative Rückkopplung durch hohe Produktkonzentrationen, sodass die Enzymaktivität von der Menge des Substratangebots abhängig ist (Ritchie et al., 2014).

Es ist möglich die Konzentration der Substrate durch verschiedene Vorläufer und Cofaktoren zu erhöhen. Bei den benötigten Vorläufern handelt es sich um Uridinmonophosphat (UMP) zur CTP-Synthese und C₃-Fettsäuren wie beispielsweise DHA und EPA (Eicosapentaensäure) zur Bereitstellung von DAGs. Die Bioverfügbarkeit dieser Vorläufer kann wiederum durch das Vorliegen verschiedener Cofaktoren wie Phospholipide, Folsäure und B-Vitamine gesteigert werden (van Wijk et al., 2012a; van Wijk et al., 2012b). Da insbesondere PUFAs wie DHA und EPA leicht oxidieren, kann deren Bioverfügbarkeit zusätzlich durch Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E und Selen erhöht werden (Ritchie et al., 2014).

Die spezielle Nährstoffkombination Fortasyn Connect enthält neben weiterer Substanzen die nötigen Substrate des Kennedy-Wegs (Ritchie et al., 2014). Fortasyn Connect ist der Inhaltsstoff von Souvenaid, einem diätischen Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (engl. Food for special medical purposes, FSMP). Die Inhaltsstoffe von 125ml Souvenaid sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3: Nährstoffkombination Fortasyn Connect in Souvenaid

Abkürzungen: EPA: Eicosapentaensäure; DHA: Docosahexaensäure, UMP: Uridinmonophosphat (Ritchie et al., 2014)

Nährstoff	Menge pro 125ml Souvenaid
EPA	300 mg
DHA	1200 mg
UMP	625 mg
Cholin	400 mg
Phospholipide	106 mg
Folsäure	400 µg
Vitamin B6	1 mg
Vitamin B12	3 µg
Vitamin C	80 mg
Vitamin E	40 mg
Selen	60 µg

2.5.2 Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von Souvenaid

Um die Ergebnisse der präklinischen Testungen zu verifizieren, wurden bislang vier randomisierte kontrollierte Studien (engl. Randomized controlled trial, RCT) durchgeführt. Die Patienten erhielten jeweils randomisiert täglich 125ml Souvenaid beziehungsweise einen isokalorischen Drink ohne die spezielle Nährstoffkombination Fortasyn Connect. Um die Krankheitsschwere der Patienten besser kategorisieren zu können, wurde sie mithilfe des Mini-Mental Status Test dargestellt. Um die Wirkung von Souvenaid zu verifizieren, erfolgten am Endpunkt der Studie jeweils verschiedene kognitive Testungen, wie die WMS-r (engl. Wechsler Memory Scale – Revised Edition), die ADAS-Cog (engl. Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale) und eine modifizierte NTB zur Bestimmung des episodischen Gedächtnisses (Ritchie et al., 2014). Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die bereits durchgeführten RCTs SouvenirI, S-Connect und SouvenirII und die jeweiligen Ergebnisse der Studien.

Tabelle 4: Studiendesign und Ergebnis der RCTs SouvenirI, S-Connect und SouvenirII

Abkürzungen: WMS-r: engl. Wechsler Memory Scale – revised edition; ADAS-Cog: engl. Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale; NTB: engl. Neuropsychological Test Battery; G: Gedächtnis
(Ritchie et al., 2014)

	Souvenir I	S-Connect	Souvenir II
Patientenanzahl	225	527	259
Krankheitsschwere	leicht	Leicht-mittelschwer	leicht
MMST (mittlerer MMST)	20-26 (23,9)	14-24 (19,4)	≥20 (25,0)
Alzheimer-Medikation	keine	Cholinesterase-inhibitoren und/oder Memantine	keine
Dauer	12 Wochen	24 Wochen	24 Wochen
Primärer Endpunkt	WMS-r, ADAS-Cog	ADAS-Cog	NTB
Studienergebnis	G verbessert, Kognition unverändert	Kognition unverändert	G verbessert

2.5.3 Das Studiendesign der multizentrischen Studie LipidiDiet

Die präklinischen und klinischen Studien konnten die Wirksamkeit der speziellen Nährstoffkombination Fortasyn Connect in Souvenaid weitestgehend belegen, die Gesamteffektstärke war jedoch gering. Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium von der Nährstoffsubstitution profitieren. Die randomisierte kontrollierte Studie LipiDiDiet setzt bereits im Prodromalstadium der Erkrankung, und somit früher als die vorherigen Studien, an. Alle folgenden Informationen entstammen offiziellen Studienprotokollen.

Innerhalb der multizentrischen europaweiten Studie LipiDiDiet wurden Patienten im Alter zwischen 55 und 85 Jahren im prodromalen Alzheimer-Stadium (MMST ≥ 24 beziehungsweise MMST ≥ 20 bei Patienten mit weniger als sechs Jahren Schulbildung) untersucht. Um teilzunehmen, mussten die Patienten unter episodischen Gedächtnisstörungen leiden und mindestens eine für AD typische neuropathologische Veränderung aufweisen, die noch unbehandelt war. Einschlusskriterium war der Nachweis einer Temporallappenatrophie im MRT und/oder ein abnormales FDG-PET (Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie) und/oder Auffälligkeiten in den Liquorproben der Patienten, wie Tau-Proteine $>350\text{pg/ml}$, phosphoryliertes Tau-Protein $>60\text{pg/ml}$ oder ein Verhältnis von A β 42 zu A β 40 von $<0,1$. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen psychischer Erkrankungen anhand der 4. Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-4), die vorausgegangene Einnahme einer Alzheimer-Medikation, die Substitution von Omega-3-Fettsäuren, der Vitamine B6, B12, C, E oder Folsäure, der Konsum von Alkohol oder Drogen, die kürzlich zurückliegende (innerhalb der letzten 30 Tage) Teilnahme an anderen klinischen Studien oder das Vorliegen einer schwerwiegenden anderen Pathologie in der durchgeföhrten MRT-/CT-Untersuchung, wie eine klinisch relevante Ischämie oder Blutung oder der Nachweis eines Normaldruckhydrocephalus. Kam es im Verlauf der Studie zu einem Progress der dementiellen Symptomatik, so wurde der Patient nicht von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen und erhielt nach Ermessen des behandelnden Arztes gegebenenfalls zusätzlich eine medikamentöse Therapie.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der modifizierte NTB zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfassen den Krankheitsfortschritt des prodromalen Stadiums zur fulminanten Alzheimer Krankheit, Zeichen der Hirnatrophie im MRT sowie einige Biomarker. Innerhalb des Blutplasmas und Liquors wurden A β 40, A β 42, 24- und 27-Hydroxycholesterin, Isoprostane und die Inflammationsmarker IL1 β , IL6 und TNF α gemessen, dabei im Plasma zusätzlich der Cholesterinspiegel und im Liquor zusätzlich das phosphorylierte Protein Tau. Darüber hinaus wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Souvenaid sowie Ernährungsparameter wie Gewicht, BMI, Hüft- und Taillenumfang über den Studienzeitraum überwacht.

Insgesamt wurden 311 Patienten innerhalb der Studie untersucht. Dabei waren 42,9% männliche und 57,1% weibliche Teilnehmer mit einem mittleren MMST von 26,5.

2.6 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit erfolgte die Darstellung des Einflusses der 24-monatigen Therapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect respektive Placebo auf den Gehalt einzelner Biomarker der Alzheimer Krankheit sowie verschiedener Lipidspezies. Aufgrund der großen Probenanzahl musste zunächst eine Selektionierung geeigneter Biomarker und Lipide erfolgen.

Um trotz Selektionierung die wichtigsten pathophysiologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit darzustellen, wurden Messungen zur Bestimmung der A β -Synthese im Rahmen der APP-Prozessierung und A β -Degradation sowie zur Beurteilung der Neuroinflammation durchgeführt. So erfolgte die Bestimmung der A β -Degradation in humanen Liquorproben, der Inflammationsmarker IL1 β , IL6 und TNF α in Liquor- und Serumproben und die Bestimmung des Gehalts der β - und γ -Sekretase in humanen Vollblutproben. Es wurde zunächst der zeitliche Verlauf der Biomarker abhängig von der jeweiligen Therapie mit Souvenaid oder Placebo bestimmt, anschließend erfolgte der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

Des Weiteren wurden verschiedene Lipidspezies in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben jeweils zu Beginn der Studie und nach 24-monatiger Therapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect oder Placebo bestimmt, um wiederum den Verlauf der einzelnen Lipide abhängig von der jeweiligen Therapie darstellen und anschließend beide Therapien vergleichen zu können. Auch hier erfolgte zunächst die Auswahl geeigneter Lipidspezies.

Wie bereits erläutert, stellt der Untergang von Axonen und Neuronen insbesondere in hippocampalen und corticalen Hirnregionen einen wesentlichen pathophysiologischen Prozess der Alzheimer-Krankheit dar (Scheff and Price, 1993; Scheff and Price, 1998), welcher durch die Neubildung neuronaler Membranen verlangsamt werden kann. Als wesentlicher Bestandteil neuronaler Membranen wurde daher in dieser Arbeit der Gehalt verschiedener Phosphatidylcholine und Sphingomyeline als Marker der Membran-Biosynthese vermessen.

Des Weiteren wurde der quantitative Gehalt verschiedener Carnitine bestimmt. Der menschliche Energiemetabolismus wird zu einem großen Teil über den Abbau von Fettsäuren mithilfe der β -Oxidation katalysiert. Carnitin stellt hierbei ein wichtiges Substrat im Ablauf der β -Oxidation dar, steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit dem gesamten Energiehaushalt. Im Rahmen der Alzheimer Krankheit kommt es zu einer Reduktion des Energiemetabolismus (de Leon et al., 1983; Friedland et al., 1989; Hoyer, 1992), sodass hier

ein Zusammenhang des Carnitins als Substrat der β -Oxidation und der Alzheimer Krankheit vermutet werden kann.

In einem letzten Schritt erfolgte schließlich die Gegenüberstellung der zeitlichen Entwicklung einzelner Lipidspezies und der verschiedenen Biomarker abhängig von der jeweiligen Therapie, um so die Lipide mit einem Einfluss auf die Prognose der Alzheimer Krankheit zu identifizieren.

So erscheint es nach Identifizierung geeigneter Lipidspezies möglich, diese als diagnostische und prognostische Parameter der Alzheimer Krankheit im Rahmen der laborchemischen Testung zu verwenden, ähnlich wie dies bereits bei Tumorerkrankungen mithilfe von Tumormarkern möglich ist. So könnte mithilfe der Bestimmung einzelner Lipidspezies einerseits die Diagnostik einer Alzheimer Krankheit in einem frühen Stadium erleichtert werden, andererseits könnten sie als mögliche Parameter zur Verlaufskontrolle einer Therapie genutzt werden.

Neben dem diagnostischen Aspekt besteht in der Identifizierung eines Zusammenhangs zwischen des Lipidmetabolismus und der Alzheimer-Krankheit ebenfalls ein therapeutischer Nutzen. So wäre es durch Substitution einzelner Nährstoffe möglich das Fortschreiten der AD zu verlangsamen und somit die Prognose und Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

3 Material

3.1 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 5: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterial	Hersteller
10cm-Schale für Zellkultur	Sarstedt
6-Well-Platte für Zellkultur	Falcon
96-DeepWell-Platte	Nunc
96-Well-Platte schwarz	Costar
96-Well-Platte transparent	Greiner
96-Well-Sterilfilterplatte	Merck Millipore
ECL-Hyperfilm	Amersham
Falconröhrenchen 15ml und 50ml	Sarstedt
Filterpapier	Whatman
Fotokopierfolien TypeC A4	Xerox
Glasflaschen, 2ml	NeoLab
Glaspipetten	NeoLab
Gummischaber	Hartenstein
Kanülen 23Gx1“, 0,6mm x 25mm	Becton, Dickinson&Company
Keramik-Kügelchen für Minilys-Homogenisator, 1,4mm	Peqlab
Nitrozellulosemembran, 0,2µm Porengröße	Whatman
Reaktionsgefäß, 1,5ml	Eppendorf
Reaktionsgefäß, 2ml	Eppendorf
Silikonmatte	Nunc
Tris-Tricin-Gele, 10-20%	Anamed Gelelektrophorese
Verschlussfolie für 96-Well-Platte	Peqlab

3.2 Chemikalien

Tabelle 6: Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Hersteller/Herkunft
Ammoniumacetat	Sigma Aldrich
Αβ(1-40)-Peptid	Prof. Dr. Penke Botond (szeged, Ungarn)
Bromphenolblau	Roth
Complete Protease Inhibitor Cocktail ohne EDTA	Roche
DMEM	Sigma Aldrich
DMSO	Roth
ECL-Lösungen (Western Lightning Plus ECL)	Perkin Elmer
EDTA	Roth
Entwicklerlösung GBX	Kodak
Ethanol, HPLC-Grade	Sigma Aldrich
FCS	PAN Biotech
Fixierlösung	Kodak
Glycerin	Roth
Glycin	Roth
HCl	Merck Millipore
KCl	Merck Millipore
KH ₂ PO ₄ x 3H ₂ O	Merck Millipore
MEM Aminosäure-Lösung	Sigma Aldrich
Methanol, HPLC-Grade	VWR
Milchpulver, blotting grade	Roth
Na ₂ HPO ₄ x H ₂ O	Roth
NaCl	AppliChem
Phenylisothiocyanad	Merck Millipore
Proteingrößenmarker Page Ruler	Promega
Pyridin	Sigma Aldrich
SDS	Sigma Aldrich
Sucrose	Sigma Aldrich
Tricine	Biomol
Tris	Sigma Aldrich
Wasser, HPLC-Grade	VWR
β-Mercaptoethanol	Sigma Aldrich
β-Sekretase Inhibitor	Merck Millipore
β-Sekretase Substrat	Merck Millipore
γ-Sekretase Inhibitor	Merck Millipore
γ-Sekretase Substrat	Peptanova

3.3 Geräte und Zubehör

Tabelle 7: Verwendete Geräte und Zubehör

Gerät/Zubehör	Hersteller
8-Kanal-Pipette, elektronisch	Eppendorf
Autoklav	Systec, Linden
Brutschrank, 37°C	Heraeus
Einkanal-Multipette M4	Eppendorf
ELISA-Reader Multiskan X	Thermo Scientific
Fluorometer Safire2	Tecan
Fluorometer/Luminometer Infinite M1000 Pro	Tecan
Gefrierschrank, -20°C Premium	Liebherr
Gefrierschrank, -80°C Hera Freeze	Thermo Electron
Gelkammer Novex Mini-Cell	Life Technologies
Heizblock Thermoshaker	Universal Labortechnik
Inkubationsschüttler New Brunswick Innova 44	Eppendorf
Inkubator HeraCell 150	Heraeus
Lichtmikroskop Nikon Eclipse TS100	Nikon
Magnet-Heizrührer MR2002	Heidolph Instruments
Massenspektrometer 4000 QTRAP	AB Sciex
Mikrowelle	Continent
Minilys-Homogenisator	Peqlab
pH-Meter 766	Calimatic Knick
Pipetboy Comfort	INTEGRA Biosciences AG
Pipetten Set Research	Eppendorf
Power Supply Consort EV231	Sigma Aldrich
Präzisionswaage EW	Kern
Reax Top Reagenzglaschüttler	Heidolph Instruments
Röntgenkassette Quanta III	Dupont
Rotor TLA-55	Beckmann Coulter
Scanner CanoScan LiDE 50	Canon
Software Analyst 1.5	AB Sciex
Software Image Gauge V3.45	Fuji Science Lab
Sterilbank HeraSafe	Heraeus
Stickstoff-Abdampfvorrichtung	VLH
Stickstofftank -196°C GT 140	Air Liquide
Trans Blot Gel-Halter mit Schwämmen	BioRad
Transferkammer Trans Blot Cell	BioRad
Turbo Spray-Ionenquelle	AB Sciex
Ultraschallsonde Sonopuls HD2070	Bandelin
Wärmeschrank UT12	Heraeus
Wasserbad	GFL
Weaton-Schüttler Multi Reax	Heidolph Instruments
Wippschüttler SkyLine Shaker S-4	ELMI
Zentrifuge Avanti J-20 XP	Beckman Coulter
Zentrifuge 5415D	Eppendorf
Zentrifuge Fresco21	Heraeus

3.4 Kommerziell erhältliche Kits

Tabelle 8: Verwendete kommerziell erhältliche Kits

Bezeichnung	Hersteller
IL1 beta Human SimpleStep ELISA Kit	Abcam
IL6 Human SimpleStep ELISA Kit	Abcam
TNF alpha SimpleStep ELISA Kit	Abcam

3.5 Antikörper

Tabelle 9: Verwendete Antikörper

Antikörper	Epitop	Klonalität	Hersteller
W02	APP Aminosäure 5-10 der A β -Sequenz Human	monoklonal	AG Hartmann/ Multhaup/ Beyreuther
P0260	Anti-Maus-IgG	polyklonal	Dako

3.6 Zelllinien

Tabelle 10: Verwendete Zelllinien

Zelllinie	Beschreibung	Quelle
SH-SY5Y-wt	Humane Neuroblastom-Zelllinie	Ross et al., 1983

3.7 Humane Proben

Tabelle 11: Humane Proben

Abkürzungen: CSF: Cerebrospinalflüssigkeit, Therapie: X: Placebo, Y: Souvenaid

Patienten-ID	Serum	Vollblut	CSF	Therapie
2-1	X	X		X
2-2	X	X		X
2-4	X	X		Y
2-5	X	X		Y
2-6	X	X		Y
2-8	X	X		X
2-9	X	X		Y
2-10	X	X		X
2-12		X		X
2-13	X			Y
2-14	X	X	X	X
2-16	X	X	X	Y
2-17		X	X	Y
2-19	X	X	X	X
2-20	X	X	X	X
2-22	X	X		Y
2-24	X	X	X	Y
2-25	X	X		X
2-26	X	X		X
2-27	X	X		Y
2-28	X	X	X	Y
2-29	X		X	X
2-30	X		X	X
2-31	X		X	Y
2-34	X			Y
2-35	X			X
2-36	X		X	X
2-37	X			X
2-38	X		X	X
2-39	X			Y
2-40	X			Y
2-41			X	Y
3-1	X	X		X
3-2	X	X		Y
3-3	X	X		X
3-4	X	X		Y
3-7	X	X		Y
3-9	X	X		Y
3-10	X	X		X
3-11	X	X		X
3-12	X	X		Y
3-13	X	X		Y
3-16	X	X		Y
3-17	X	X		X

3-18	X	X	X
3-19	X	X	Y
3-20	X	X	Y
3-21	X	X	X
3-22	X	X	Y
3-24	X	X	Y
3-25	X	X	X
3-28		X	X
3-31		X	Y
3-32		X	Y
3-34		X	X
3-35		X	Y
3-37		X	X
3-38		X	X
4-1	X		Y
4-2	X		X
4-3	X		X
4-4	X		X
4-5	X		Y
4-7	X		X
4-9	X		X
4-10	X		Y
4-11	X		Y
4-12	X		X
4-13	X		X
4-14	X		X
4-15	X		Y
4-16	X		X
4-17	X		Y
4-18	X		X
4-20	X		Y
4-22	X		Y
4-23	X		X
4-25	X		X
4-27	X		Y
4-28	X		Y
4-29	X		Y
4-30	X		X
4-32	X		X
4-33	X		Y
4-34	X		X
5-1	X	X	X
5-2	X	X	Y
5-3	X	X	X
6-2	X	X	Y
7-1		X	X
7-6		X	X
7-7		X	X
7-8		X	Y
7-9		X	Y
7-10		X	X

8-5	x		x
8-9	x		x
8-10	x		y
8-13	x		y
8-14	x		x
8-15	x		x
8-18	x		x
8-19	x		y
8-20	x		x
8-21	x		y
8-22	x		y
8-23	x		x
8-24	x		x
8-25	x		y
8-27	x		y
8-28	x		x
8-29	x		y
8-30	x		x
8-31	x		y
8-32	x		x
8-33	x		y
8-35	x		x
8-39	x		x
10-1	x	x	x
10-2	x	x	y
10-3	x	x	x
10-5	x	x	x
10-6	x	x	x
10-8	x	x	y
10-9	x	x	y
10-10	x	x	x
10-12		x	x
10-13		x	y
10-14		x	x
11-1	x		x
11-2	x		y
11-3	x		x
11-4	x		x
11-5	x		x
11-6	x		y
11-7	x		y
11-8	x		y
K001	x		x
K002	x		x
K003	x		y
K004	x		x
K006	x		y
K007	x		y
K008	x		y
K009	x		y
K010	x		x

K011	x		x
K012	x		x
K013	x		y
K015	x		y
K016	x		y
K017	x		y
K019	x		x
K020	x		x
K021	x		x
K022	x		x
K023	x		y
K024	x		x
K025	x		x
K026	x		x
K027	x		y
K028	x	x	y
K029	x		y
K031	x		x
K032	x		y
K033	x		x
K034	x		y
K035	x	x	y
K036	x		y
K038	x		x
K039	x		x
K040	x	x	x
K041	x		y
K042	x		x
K044	x		x
K045	x		y
K047	x		y
K048	x		y
K049	x		y
K051	x		x
K052	x		x
K053	x		x
K055	x		y
K058	x		y
K059	x		y
K061	x		x
K062	x		x
K063	x		x
K064	x		x
K066	x		x
K067	x		y
K068	x	x	x
K072	x	x	y
K073	x		x
K074	x		x
K075	x		y
K078	x		y

K079		x	X
K080	x		X
K081	x		Y
K082	x		X
K084	x		Y
K085	x		X
K086	x		X
K087	x	x	Y
K088	x		X
K089	x		Y
K090	x		Y
K091	x		X
K092	x		Y
K093	x		X
K094	x		Y
K095	x		Y
K096	x		Y
K100	x	x	Y
K101	x		X
K102	x		Y
K105	x		Y
K106	x	x	Y
K107	x		X
K108	x		Y
K110	x		X
K111	x		X
K112	x		Y

Sowohl die Auswahl der Patienten, als auch jegliche Festlegungen bezüglich der Probenentnahme sowie –handhabung unterlagen dem Studienprotokoll von LipidiDiet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden jene Festlegungen bei Erhalt der oben genannten Proben lediglich befolgt. Dabei wurde allzeit darauf geachtet, die Anzahl der Einfrier-Auftau-Zyklen der vermessenen Proben konstant zu halten, sowie sie jederzeit unterhalb einer Temperatur von -30°C zu kühlen. Die Aufbewahrung der Proben geschah bei -80°C.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mir von der LipidiDiet-Studie Proben von insgesamt 224 Patienten zur Messung zur Verfügung gestellt, welche über den Zeitraum von 24 Monaten an der Studie teilgenommen haben, darunter 204 Serum-, 67 Vollblut- und 26 CSF-Proben. 114 der Patienten wurden über 24 Monate hinweg mit Placebo therapiert, von ihnen konnten 102 Serum-, 35 Vollblut- und 12 CSF-Proben gewonnen werden. 110 Patienten erhielten Fortasyn Connect, von ihnen wurden 102 Serum-, 32 Vollblut- und 14 CSF-Proben vermesssen.

4 Methoden

4.1 Zellbiologische Methoden

4.1.1 Rekultivierung kryokonservierter eukaryotischer Zellen

Nach Freshney, 2011

Zur Rekultivierung zuvor kryokonservierter eukaryotischer Zellen der Zelllinie SH-SY5Y-wt wurden diese zunächst bei Raumtemperatur (RT) aufgetaut und in 8,5ml auf 37°C vorgewärmtem Nährmedium gelöst. Das nach fünfminütiger Zentrifugation bei 355xG entstandene Zellpellet wurde in 10ml Nährmedium resuspendiert und in einer 10cm-Kulturschale ausgesät.

Nährmedium: DMEM

0,1mM MEM Aminosäure-Lösung

10% FCS

4.1.2 Kultivierung eukaryotischer Zellen

Nach Freshney, 2011

Die Kultivierung der Zelllinie SH-SY5Y-wt erfolgte in einem Brutschrank bei 37°C, 5% CO2 und 95% Luftfeuchtigkeit in 10cm-Kulturschalen mit 10ml Nährmedium (s.o.).

Das Zellwachstum wurde regelmäßig mittels Lichtmikroskopie überprüft. Sobald die Zellen eine Konfluenz von 90-100% erreichten, wurde unter sterilen Bedingungen in einer Sterilwerkbank das Nährmedium abgesaugt und die verbleibenden Zellen einmalig mit 5ml PBS gewaschen. Im Anschluss wurde 1,5ml Trypsin hinzugefügt, um die Zellen zu vereinzeln und vom Boden der Kulturschale zu lösen. Nach 2 minütiger Inkubation wurden 7,5ml frisches Nährmedium zugesetzt und die Zellen somit vollständig in Lösung gebracht. Abschließend wurden je 3ml der Zellsuspension auf neue 10cm-Schalen verteilt und zur Weiterkultivierung mit Nährmedium auf 10ml aufgefüllt.

Vor Durchführung der Experimente wurden die Zellen auf 6-Well-Platten ausgesät.

4.2 Proteinbiochemische Methoden

4.2.1 Elektrophoretische Trennung von Proteinen mittels SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese

Nach Schagger und von Jagow, 1987

Durchführung nach Dissertation Dr. Verena Burg, Universität des Saarlandes, 2014

Die SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-Page; engl. Sodium sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) ist ein Standardverfahren zur Auftrennung eines Proteingemisches nach der molaren Masse der einzelnen Bestandteile. Dabei lagert sich das SDS an die Proteine an und erzeugt so eine weitgehend einheitliche negative Ladungsdichte, die eine Trennung der Proteine nach ihrer Molekülmasse im elektrischen Feld ermöglicht.

Die im SDS-Page verwendete Liquorprobe wurde vor Versuchsbeginn mit 1 μ g/ml A β 40 in PBS für einen Zeitraum von 0-2-4-6 Stunden (h) inkubiert und bei -80°C zwischengefroren. Nach erneutem Auftauen wurde die Probe zunächst mit 3x Protein-Probenpuffer im Verhältnis 3:1 vermischt und zur Denaturierung der enthaltenen Proteine für 5 Minuten (min) bei 98°C im Heizblock gekocht. Nach kurzer Zentrifugation wurden 150 μ l der Probe in das 10-20%-ige Tris-Tricin-Gradienten-Gel geladen. In eine der Geltaschen wurden 5 μ l des Proteingrößenstandards Page Ruler gegeben, um später die Molekülmasse der aufgetrennten Proteine abschätzen zu können. Im Anschluss erfolgte die Auftrennung des Proteingemisches durch Anlegen einer Spannung von 100V an die mit Kathodenpuffer gefüllte Gelkammer für 60-90min.

Kathodenpuffer: 0,1M Tris/HCl pH 8,25-8,5
0,1M Tricine
0,1% SDS
In VE-H₂O

3x Protein-Probenpuffer: 187,5mM Tris/HCl pH 6,8
6% SDS
30% Glycerin
15% β -Mercaptoethanol
0,03% Bromphenolblau
In VE-H₂O

4.2.2 Western-Blot

Nach Towbin et al., 1979

Durchführung nach Dissertation Dr. Verena Burg, Universität des Saarlandes, 2014

Der Western-Blot ermöglicht die Übertragung von Proteinen von einem SDS-Polyacrylamidgel auf eine Nitrozellulosemembran und die anschließende Immundetektion dieser Proteine. Dabei werden die Proteine zunächst durch einen primären Antikörper markiert, an den später ein gegen diesen gerichteter sekundärer Antikörper bindet. Dieser sekundäre Antikörper ist mit einem Enzym gekoppelt, welches mithilfe eines Chromogens nachgewiesen wird.

Das mit den Proteinen beladene Tris-Tricin-Gel wurde auf eine Nitrozellulosemembran mit 0,2µm Porengröße gelegt, mit jeweils einer Lage Whatman-Filterpapier und Schwämmen umgeben, mit Transferpuffer befeuchtet und in eine spezielle Metallvorrichtung eingeklemmt. Diese Vorrichtung wurde daraufhin in einem auf 4°C gekühlten Raum in eine mit Transferpuffer befüllte Kammer eingehängt. Nach Anlegen einer Stromstärke von 380mA erfolgte der Transfer der negativ geladenen Proteine in Richtung Anode innerhalb von 45-60min.

Nach Entfernen der Metallvorrichtung aus der Kammer und Entnahme der Nitrozellulosemembran wurde letztere für 5min in der Mikrowelle bei 700W in PBS gekocht (Ida et al., 1996) und anschließend über Nacht in einer Blockierlösung aus 10% Milchpulver in PBS bei 4°C unter konstantem Wippen inkubiert. Dies reduziert die unspezifische Bindung des Antikörpers durch Maskierung freier Bindestellen.

Transferpuffer: 250 mM Tris/HCl pH 8,7
 192mM Glycin
 20% Methanol
 0,025% SDS
 In VE-H2O

4.2.3 Immundetektion von Proteinen auf Nitrozellulosemembranen

Nach Ida et al., 1996

Nach Dissertation Dr. Johanna Kuchenbecker, Universität des Saarlandes, 2011

Bei der Immundetektion werden die gesuchten Proteine zunächst durch einen primären Antikörper markiert, an den später ein gegen diesen gerichteter sekundärer Antikörper bindet. Dieser sekundäre Antikörper ist mit dem Enzym Meerrettichperoxidase (engl. Horseradish peroxidase HRP) gekoppelt, welches durch Kontakt zu der ECL-Reaktionslösung (ECL = engl. Enhanced chemiluminescence) eine enzymatischen Lichtreaktion katalysiert, die es ermöglicht, die Position der gesuchten Proteine auf der Membran zu erkennen.

Nach Entsorgung der Blockierlösung wurde die Nitrozellulosemembran mit 1µg/ml des Primär-Antikörpers W02 in 1% Milchpulver in PBS versetzt und 90min bei RT auf einem Schüttler inkubiert. Im Anschluss wurde die Membran dreimalig 5min mit PBS gewaschen und wiederum bei RT für eine Stunde mit dem in PBS 1:5000 verdünnten Sekundär-Antikörper auf einem Schüttler inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen mit PBS wurde die Nitrozellulosemembran mit den ECL-Lösungen 1 und 2 in einem Verhältnis 1:1 befeuchtet und in eine Dunkelkammer eingelegt. Nun wurde ein lichtempfindlicher ECL-Hyperfilm für 30-60s auf die Membran aufgelegt und anschließend in Entwickler- und Fixierlösung getaucht.

Die Intensität der Banden und dementsprechend die Proteinkonzentration innerhalb der jeweiligen Probe wurde mittels Image Gauge V3.45 quantifiziert.

4.2.4 Nachweis der Entzündungsmediatoren Interleukin 1 β , Interleukin 6 und TNF α mittels ELISA

Nach Herstellerprotokollen

Die Durchführung eines ELISA (engl. Enzyme-linked immunosorbent Assay) ermöglicht den Nachweis von Zytokinen in einer Probe mithilfe von Antikörpern. Dazu wird die Probe in einer mit einem spezifischen Antikörper beschichteten 96-Well-Platte immobilisiert und anschließend mit einem sekundären Antikörper inkubiert. Dieser zweite Antikörper richtet sich gegen den konstanten Teil des spezifischen Antikörpers und ist mit einem Indikatorenzym gekoppelt. Nach Zugabe eines passenden Substrats wird dieses enzymatisch umgesetzt. Ein Farbkomplex entsteht, der mithilfe eines Plattenphotometers bei 450nm detektiert werden kann.

Die humanen Serum- und CSF-Proben wurden ohne vorherige Aufbereitung im ELISA eingesetzt, dessen Durchführung nach Angaben des Herstellers erfolgte.

4.3 Fluorometrische Enzymaktivitätsmessungen

Der Einsatz fluorometrischer Substrate erlaubt die Detektion von Enzymaktivitäten in Echtzeit. Die Substrate enthalten Fluorophor, der über eine Aminosäure-Kette an einen Quencher gekoppelt ist, und so über den Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer an der Fluoreszenz-Freisetzung gehindert wird. Da sich die Schnittstelle des jeweiligen Enzyms innerhalb dieser Aminosäure-Sequenz befindet, wird bei einer enzymatischen Reaktion die Verbindung zwischen dem Fluorophor und dem Quencher unterbrochen, wodurch messbare Fluoreszenz entsteht.

Tabelle 12: Verwendete Fluorometrische Substrate

Abkürzungen: DIE: engl. Insulin degrading enzyme; NEP: Neprilysin, ACE: engl. Angiotensin-converting enzyme; ECE-1: engl. Endothelin converting enzyme 1

Enzym	Substrat
β-Sekretase	H-RE(EDANS)-EVNLDAEFK(DABCYL)R-OH
γ-Sekretase	NMA-GGVVIATVK(Dnp)DRDRDR-NH2
IDE, NEP, ACE, ECE-1, Cathepsin	Mca-RPPGFSAFK(Dnp)-OH

4.3.1.1 Messung der β-Sekretase-Aktivität

Nach Grimm et al., 2008 und 2015

Die zur Bestimmung der β-Sekretase-Aktivität verwendeten humanen Vollblutproben wurden in einem Verhältnis von 1:3 mit PBS gemischt. 100µl dieser Mischung wurden im Anschluss jeweils als Sechsfachbestimmung auf eine schwarze 96-Well-Platte pipettiert. Um unspezifische Messergebnisse auszuschließen, die aufgrund der Umsetzung des β-Sekretase-Substrats durch andere Proteasen entstehen, wurde jeweils alternierend eine Probe zusätzlich mit 4µM β-Sekretase-Inhibitor vermischt.

Abschließend wurde das β-Sekretase-Substrat in einer Konzentration von 10µM zugesetzt und es erfolgte eine kontinuierliche Aktivitätsmessung bei einer Exzitations- und Emissionswellenlänge von 5nm bei einem Gain von 168 über einen Zeitraum von 100 Minuten in einem Fluorometer.

Bei der späteren Auswertung wurden die Messergebnisse der mit Inhibitor versetzten Proben von der in den unbehandelten Proben gemessenen Aktivität subtrahiert, um die unspezifische Umsetzung des β-Sekretase-Substrats zu exkludieren.

Pro Platte wurde jeweils ein interner Standard aus SH-SY5Y-Zellen vermessen, die als Verdünnungsreihe in einer Konzentration von 50µg, 100µg, 125µg und 250µg á 100µl in Sucrose-Puffer aufgetragen wurden.

Sucrose-Puffer: 10mM Tris/HCl pH 7,4
 1mM EDTA pH 8,0
 200mM Sucrose
 In VE-H2O

4.3.1.2 Messung der γ -Sekretase-Aktivität

Nach Grimm et al., 2008 und 2015

Zur Bestimmung der γ -Sekretase-Aktivität in humanen Vollblutproben wurden diese mit PBS vermischt und die enthaltenen Zellen für 20min mit H2O HPLC-Grade bei 0°C aufgeschlossen. 200 μ l der vorbehandelten Probe wurden erneut als Sechsfachbestimmung auf eine schwarze 96-Well-Platte pipettiert. Entsprechend der β -Sekretase-Aktivitätsmessung wurden auch in diesem Experiment alternierend unveränderte und mit 30 μ M γ -Sekretase-Inhibitor vermischte Proben aufgetragen, um später eine Korrektur der durch unspezifische Substratumsetzung entstandenen Messergebnisse vornehmen zu können.

Nach Auftragen des γ -Sekretase-Substrats in einer finalen Konzentration von 10 μ M erfolgte wiederum die Aktivitätsmessung bei einer Exzitationswellenlänge von 355nm und einer Emissionswellenlänge von 440nm bei einem Gain von 120 über einen Zeitraum von 200 Minuten in einem Infinite M1000 Fluorometer.

In Analogie zu der β -Sekretase-Aktivitätsmessung wurde pro Platte ein interner Standard aus SH-SY5Y-Zellen in einer Verdünnungsreihe von 20 μ g, 35 μ g, 50 μ g und 100 μ g á 200 μ l in Sucrose-Puffer aufgetragen.

4.3.1.3 Messung der Gesamtdegradation von A β 40

Nach Liu et al., 2012

Zur Messung der Aktivitäten der A β -degradierenden Enzyme in einer humanen Liquorprobe wurde die auf Eis aufgetaute Probe zunächst zentrifugiert und dann á 50 μ l in einer schwarzen 96-Well-Platte vorgelegt. Anschließend wurden 5 μ l des Substrats in einer Konzentration von 10 μ M und 5 μ l 1x Complete Protease Inhibitor Cocktail ohne EDTA hinzugefügt.

Die Aktivitätsmessung fand bei einer Exzitationswellenlänge von 320nm und einer Emissionswellenlänge von 405nm bei einem Gain von 140 über einen Zeitraum von 3600s in einem Fluorometer statt.

4.4 Bioanalytische Methoden

4.4.1 Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS)

Die Massenspektrometrie ist ein Verfahren zur Bestimmung der Masse einzelner Ionen in einem Vakuum. Jedes Massenspektrometer besteht grundlegend aus einer Ionenquelle, einem Massenanalysator und einem Detektor, die sich jedoch in Form und Funktion unterscheiden können. Im Folgenden werde ich den Aufbau und die Technik des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Massenspektrometers 4000QTRAP der Firma ABSciex beschreiben.

Der erste Schritt der Massenspektrometrie ist die Ionisation der sich in Lösung befindlichen Analyten, da durch den nachfolgenden Massenanalysator lediglich frei vorliegende Ionen nach ihrer Molekülmasse aufgetrennt und folglich analysiert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Ionisationsmethode die Elektrospray-Ionisation (ESI) verwendet. Dabei wird die Analytenlösung bei angelegter Hochspannung pneumatisch durch eine Edelstahlkapillare in einem Stickstoffstrom versprüht. So ist es möglich, dass sich bereits unter Atmosphärendruck kleine Tröpfchen bilden, die unter Einfluss des Stickstoffs und der Spannung langsam verdampfen und folglich an Größe verlieren. Die Oberflächenspannung der Tröpfchen nimmt somit ab, wobei die Teilchenabstoßung weiter zunimmt, bis das Rayleigh-Limit erreicht ist und die Tröpfchen in einer Coulomb-Explosion zerfallen. Für die folgende Bildung freier Ionen gibt es zwei Theorien, die gleichberechtigt nebeneinander stehen. Das Ionenemissionsmodell (engl. „Ion Evaporation Model“, IEM) geht davon aus, dass nach der Coulomb-Explosion kleinere geladene Tröpfchen entstehen, aus denen freie Ionen in die Gasphase austreten. Das Modell des geladenen Rückstands (engl. „Charged residue Model“, CRM) hingegen beschreibt, dass nach der Coulomb-Explosion nur noch einzelne geladene Teilchen innerhalb der Tröpfchen vorliegen, welche durch den Stickstoffstrom vollständig desolvatisiert werden. Somit entstehen im Rahmen der Elektrospray-Ionisation durch Anlegen einer positiven oder negativen Spannung meist einfach-positiv ($[M+H]^+$) bzw. einfach-negativ ($[M-H]^-$) geladene Ionen. Aufgrund des relativ geringen Energieaufwands während der Ionisation, gilt ESI als sanfte Ionisationstechnik.

Bevor nun die Massenanalyse der Ionen erfolgen kann, muss zunächst ein Übergang (engl. „Interface“) zwischen dem Atmosphärendruck innerhalb der Ionenquelle und dem zur Analyse erforderlichen Hochvakuum erfolgen. Die zuvor beschriebene ESI-Kapillare steht im rechten Winkel zu der Interface-Platte, in dessen Mitte sich eine kleine Öffnung befindet. Zwischen ihnen besteht eine Potentialdifferenz. Werden nun die Proben über die Edelstahlkapillare zugeführt, so entsteht ein Spraykegel mit den ionisierten Analyten. Durch die beschriebene Anordnung sowie die Potentialdifferenz wird der Transport der entstandenen Ionen durch die Öffnung des Interface in das Massenspektrometer ermöglicht, wobei gleichzeitig gewährleistet

ist, dass ungeladene Moleküle nicht hinein gelangen. Hinter dem Interface befindet sich das so genannte Oriface, eine weitere Platte mit einem Durchmesser von lediglich 100µm wiederum mit einer kleinen Öffnung in der Mitte. Zwischen den beiden Platten wird eine Spannung (engl. „Declustering Potential“) angelegt, die es ermöglicht, Lösungsmittelmoleküle von den zu messenden Analyten zu trennen. Zusätzlich strömt zwischen Interface und Oriface Stickstoffgas wie eine Art „Vorhang“ (engl. „curtain“, „curtaingas“), der den durch die Öffnung des Interface eintreffenden Elektrospray desolvatisiert, wodurch die zur Analyse benötigten freien Ionen entstehen. Hinter dem Oriface kann nun durch Hochleistungspumpen ein Vakuum aufgebaut und die durch die Öffnung einströmenden Ionen mithilfe des so genannten Skimmers fokussiert und in den Massenanalysator transportiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Massenanalysator bestehend aus vier Quadrupolen mit integrierter Ionenfalle verwendet. Ein Quadrupol stellt ein Prinzip der Massenanalyse in der Massenspektrometrie dar und besteht grundsätzlich aus vier runden in einem Kreis angeordneten gleichartigen Metallstäben. An diesen Stäben werden mit hoher Frequenz abwechselnd eine Gleich- und eine Wechselspannung angelegt, wobei die beiden gegenüberliegenden Metallstäbe jeweils die gleiche Polarität besitzen. Die so entstehende Potentialdifferenz ermöglicht den Transport der Ionen anhand ihres Massen-zu-Ladungs-Verhältnisses (m/z -Verhältnis) innerhalb der Mitte des Kreises. Durch Anlegen definierter Spannungen ist es möglich, gewünschte Massen innerhalb ihrer Flugbahn zu stabilisieren bzw. ungewünschte Massen zu destabilisieren und sie durch Kollision mit den Metallstäben auf ihrem Weg zu stoppen. Ein Quadrupol fungiert somit als Massenfilter, der die Auf trennung der innerhalb einer Probe enthaltenen Ionen ermöglicht.

Das Massenspektrometer 4000QTRAP der Firma ABSciex unterteilt sich in die Quadrupole Q0, Q1, Q2 und Q3. Dabei dient Q0 lediglich dem Transport und der Fokussierung der Ionen nach Überwindung des Oriface. Das Quadrupol Q1 stellt den ersten Massenfilter dar, an dessen Ende nur noch Ionen mit definierter Masse (Q1-Masse) durch Anlegen einer Spannung (engl. „Entrance Potential“) in das Quadrupol Q2 weitergeleitet werden. Q2 enthält die so genannte Kollisionszelle. Innerhalb des Quadrupols werden die eintreffenden Ionen mithilfe einer festgelegten Beschleunigungsspannung (engl. „Collision Energy“) in ihrer Flugrichtung beschleunigt und durch Kollision mit zugeleiteten Stickstoffmolekülen fragmentiert. Die entstandenen Molekülfragmente werden wiederum durch Anlegen einer Spannung (engl. „Cell Exit Potential“) in das Quadrupol Q3 mit integrierter Ionenfalle (engl. „Ion Trap“) weitergeleitet. Die Ionenfalle stellt eine Ringelektrode mit zwei Endkappenelektroden mit zentrischer Öffnung dar, innerhalb derer durch Anlegen einer Wechselspannung Ionen mit definierter Masse stabilisiert und angereichert werden können, wodurch Ionen bereits in geringer Konzentration detektiert werden können.

Die ESI-Massenspektrometrie ermöglicht die Verwendung einiger verschiedener Scanmodi zur Detektion der Analyten. In der vorliegenden Arbeit wurde die MRM-Analyse (engl. „Multi reaction monitoring“) verwendet, bei der durch Optimierung verschiedener Parameter eine für das gewünschte Molekül spezifische Paarung entsteht, wodurch eine hohe Spezifität erreicht wird.

Vor Durchführung der Messungen erfolgte zunächst die Auswahl der zu messenden Lipidspezies. Hierbei war auf eine möglichst geringe Auswahl zu achten um den Messvorgang möglichst kurz zu halten und so die ablaufenden Oxidationsprozesse zu minimieren. Zudem wurde darauf geachtet, Spezies zu wählen, die eindeutig identifizierbar sind. So wurden Lipidspezies mit isobaren Massen exkludiert. In dieser Arbeit wurde der quantitative Gehalt der Phosphatidylcholine und Sphingomyeline als wesentlicher Bestandteil neuronaler Membranen sowie der Carnitine als Substrat der β -Oxidation und somit des Energiemetabolismusses und bestimmt.

4.4.2 Aufbereitung der humanen Proben

Nach Grimm et al., 2011

Nach Dissertation Dr. Sven Grösgen, Universität des Saarlandes, 2013

Zur Messung der Lipidspezies Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Carnitin aus humanen Serum-, Vollblut- und CSF-Proben wurde vorbereitend eine 96-Well-Sterilfilterplatte mit einer Porengröße von 0,45 μ m auf einer 96-Well-Deepwell-Platte fixiert und jede Vertiefung mit einem kreisrund ausgestanzten Filterpapier mit einem Durchmesser von 5mm befüllt. Nun wurden zunächst 1 μ l des zuvor auf 37°C erwärmten internen Standard-Gemischs und 10 μ l der jeweiligen Probe auf das Filterpapier aufgetragen. Bei der Vorbereitung der Proben wurde das wiederholte Auftauen und Einfrieren der Proben vermieden, um hierdurch eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen. Zudem wurde das eingesetzte Probenvolumen minimiert, um die vorhandenen Ressourcen zu schonen.

Anschließend folgte ein Trocknungsvorgang von 45-60min unter konstantem Stickstoffstrom von 1-2bar. Nun erfolgte die Herstellung einer Lösung aus jeweils 950 μ l Ethanol, H₂O HPLC-grade und Pyridin und 150 μ l Phosphoisothiocyanat (PITC). Nach ausgiebigem Vortexen wurden 20 μ l der PITC-Lösung auf die vollständig getrockneten Filterpapierkreise aufgetragen. Es folgte eine 20 minütige Inkubation bei RT und ein erneuter Trocknungsvorgang (s.o.). Anschließend wurden 300 μ l eines Puffers aus 4,93mM Ammonium-Acetat in Methanol in jedes Well pipettiert und die Platte 30min bei RT und 450rpm geschüttelt, um die getrockneten Proben wieder in Lösung zu bringen. Der Transfer der Lösung in die Deepwell-Platte durch den Sterilfilter erfolgte durch Zentrifugation für 2min bei RT und 500xG, woraufhin die

Sterilfilterplatte entfernt werden konnte. Zu der filtrierten Lösung wurden nun 600 μ l des Laupuffers 161,5mM Ammonium-Acetat in Methanol hinzugefügt. Die Platte wurde mit einer durchstechbaren Silikonmatte verschlossen, erneut 2min bei RT und 450rpm geschüttelt und in den auf 10°C vorgekühlten Autosampler zur Messung gestellt.

Die Proben wurden in vier verschiedenen Phasen mit einem Gradienten aus Laupuffer in das Massenspektrometer injiziert.

Tabelle 13: Injektion der Proben in das Massenspektrometer

Phase	Dauer	Gradient
1	0 – 1,6 min	30 μ l/min
2	1,6 – 2,4 min	30 μ l/min
3	2,4 – 2,8 min	200 μ l/min
4	2,8 – 3 min	200 μ l /min

Die Proben wurden jeweils als Triplikate gemessen um später den Mittelwert bilden und so Messabweichungen reduzieren zu können.

4.4.3 Detektion der einzelnen Lipidspezies mithilfe der ESI-MS

Nach Dissertation Dr. Sven Grösgen, Universität des Saarlandes, 2013

Tabelle 14: ESI-MS Einstellungen zur Messung von diacyl-Phosphatidylcholin (PCaa)

Abkürzungen: Da: Dalton; DP: engl. Declustering Potential; EP: engl. Entrance Potential; CE: engl. Collision Energy; CXP: engl. Cell Exit Potential

Metabolit	Q1 Masse [Da]	Q3 Masse [Da]	Zeit [ms]	DP [Volt]	EP [Volt]	CE [Volt]	CXP [Volt]
PCaa C24:0	622,4	184	10	98	10	33	15
PCaa C26:0	650,5	184	10	103	10	35	15
PCaa C28:1	676,5	184	10	106	10	35	15
PCaa C30:0	706,5	184	10	114	10	37	15
PCaa C30:2	702,5	184	10	111	10	37	15
PCaa C32:0	734,6	184	10	119	10	39	15
PCaa C32:1	732,6	184	10	118	10	39	15
PCaa C32:2	730,5	184	10	117	10	38	15
PCaa C32:3	728,5	184	10	117	10	38	15
PCaa C34:1	760,6	184	10	125	10	41	15
PCaa C34:2	758,6	184	10	123	10	40	15
PCaa C34:3	756,6	184	10	123	10	40	15
PCaa C34:4	754,5	184	10	122	10	40	15
PCaa C36:0	790,6	184	10	131	10	43	15
PCaa C36:1	788,6	184	10	131	10	43	15
PCaa C36:2	786,6	184	10	130	10	42	15
PCaa C36:3	784,6	184	10	130	10	42	15
PCaa C36:4	782,6	184	10	129	10	42	15
PCaa C36:5	780,6	184	10	128	10	42	15
PCaa C36:6	778,5	184	10	128	10	42	15
PCaa C38:0	818,7	184	10	138	10	45	15
PCaa C38:1	816,7	184	10	138	10	45	15
PCaa C38:3	812,6	184	10	136	10	44	15
PCaa C38:4	810,6	184	10	136	10	44	15
PCaa C38:5	808,6	184	10	136	10	44	15
PCaa C38:6	806,6	184	10	135	10	44	15
PCaa C40:1	844,7	184	10	145	10	47	15
PCaa C40:2	842,7	184	10	144	10	47	15
PCaa C40:3	840,7	184	10	144	10	47	15
PCaa C40:4	838,6	184	10	144	10	47	15
PCaa C40:5	836,6	184	10	143	10	47	15
PCaa C40:6	834,6	184	10	143	10	46	15
PCaa C42:0	874,7	184	10	154	10	50	15
PCaa C42:1	872,7	184	10	153	10	50	15
PCaa C42:2	870,7	184	10	153	10	50	15
PCaa C42:4	866,7	184	10	152	10	50	15
PCaa C42:5	864,7	184	10	151	10	49	15
PCaa C42:6	862,6	184	10	150	10	49	15

Tabelle 15: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen (PCae)

Abkürzungen: Da: Dalton; DP: engl. Declustering Potential; EP: engl. Entrance Potential; CE: engl. Collision Energy; CXP: engl. Cell Exit Potential

Metabolit	Q1 Masse [Da]	Q3 Masse [Da]	Zeit [ms]	DP [Volt]	EP [Volt]	CE [Volt]	CXP [Volt]
PCae C30:0	692,6	184	10	111	10	37	15
PCae C30:1	690,5	184	10	109	10	36	15
PCae C30:2	688,5	184	10	108	10	36	15
PCae C32:1	718,6	184	10	115	10	38	15
PCae C32:2	716,6	184	10	114	10	37	15
PCae C34:0	748,6	184	10	122	10	40	15
PCae C34:1	746,6	184	10	121	10	39	15
PCae C34:2	744,6	184	10	120	10	39	15
PCae C34:3	742,6	184	10	120	10	39	15
PCae C36:0	776,7	184	10	128	10	42	15
PCae C36:1	774,6	184	10	127	10	41	15
PCae C36:2	772,6	184	10	127	10	41	15
PCae C36:3	770,6	184	10	126	10	41	15
PCae C36:4	768,6	184	10	126	10	41	15
PCae C36:5	766,6	184	10	125	10	41	15
PCae C38:0	804,7	184	10	135	10	44	15
PCae C38:1	802,7	184	10	134	10	44	15
PCae C38:2	800,7	184	10	133	10	43	15
PCae C38:3	798,6	184	10	133	10	43	15
PCae C38:4	796,6	184	10	133	10	43	15
PCae C38:5	794,6	184	10	132	10	43	15
PCae C38:6	792,6	184	10	132	10	43	15
PCae C40:0	832,7	184	10	142	10	46	15
PCae C40:1	830,7	184	10	141	10	46	15
PCae C40:2	828,7	184	10	141	10	46	15
PCae C40:3	826,7	184	10	140	10	46	15
PCae C40:4	824,7	184	10	140	10	45	15
PCae C40:5	822,6	184	10	139	10	45	15
PCae C40:6	820,6	184	10	139	10	45	15
PCae C42:0	860,8	184	10	150	10	49	15
PCae C42:1	858,7	184	10	141	10	46	15
PCae C42:2	856,7	184	10	149	10	48	15
PCae C42:3	854,7	184	10	148	10	48	15
PCae C42:4	852,7	184	10	148	10	48	15
PCae C42:5	850,7	184	10	147	10	48	15
PCae C44:3	882,7	184	10	156	10	51	15
PCae C44:4	880,7	184	10	156	10	51	15
PCae C44:5	878,7	184	10	155	10	51	15
PCae C44:6	876,7	184	10	154	10	50	15

Tabelle 16: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Lyso-Phosphatidylcholin (Lyso-PC)

Abkürzungen: Da: Dalton; DP: engl. Declustering Potential; EP: engl. Entrance Potential; CE: engl. Collision Energy; CXP: engl. Cell Exit Potential

Metabolit	Q1 Masse [Da]	Q3 Masse [Da]	Zeit [ms]	DP [Volt]	EP [Volt]	CE [Volt]	CXP [Volt]
LysoPCa 06:0	356,2	184	10	72	10	31	15
LysoPCa 14:0	468,3	184	10	79	10	30	15
LysoPCa 16:0	496,3	184	10	81	10	31	15
LysoPCa 16:1	494,3	184	10	79	10	30	15
LysoPCa 17:0	510,3	184	10	82	10	31	15
LysoPCa 18:0	524,3	184	10	85	10	31	15
LysoPCa 18:1	522,3	184	10	82	10	31	15
LysoPCa 18:2	520,3	184	10	82	10	31	15
LysoPCa 20:3	546,3	184	10	87	10	31	15
LysoPCa 20:4	544,3	184	10	85	10	31	15
LysoPCa 24:0	608,4	184	10	96	10	33	15
LysoPCa 26:0	636,5	184	10	101	10	34	15
LysoPCa 26:1	634,4	184	10	98	10	33	15
LysoPCa 28:0	664,5	184	10	105	10	35	15
LysoPCa 28:1	662,5	184	10	103	10	35	15

Tabelle 17: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Sphingomyelin (SM)

Abkürzungen: Da: Dalton; DP: engl. Declustering Potential; EP: engl. Entrance Potential; CE: engl. Collision Energy; CXP: engl. Cell Exit Potential

Metabolit	Q1 Masse [Da]	Q3 Masse [Da]	Zeit [ms]	DP [Volt]	EP [Volt]	CE [Volt]	CXP [Volt]
SM (18:1/14:1 OH)	689,6	184	10	108	10	36	15
SM (18:1/16:0)	703,6	184	10	112	10	37	15
SM (18:1/16:1)	701,6	184	10	111	10	37	15
SM (18:1/16:1 OH)	717,6	184	10	114	10	38	15
SM (18:1/18:0)	731,6	184	10	117	10	38	15
SM (18:1/18:1)	729,6	184	10	117	10	38	15
SM (18:1/20:2)	755,6	184	10	123	10	40	15
SM (18:1/22:1 OH)	801,7	184	10	134	10	43	15
SM (18:1/22:2 OH)	799,7	184	10	133	10	43	15
SM (18:1/22:3)	781,6	184	10	129	10	42	15
SM (18:1/24:0)	815,7	184	10	137	10	45	15
SM (18:1/24:1)	813,7	184	10	137	10	45	15
SM (18:1/24:1 OH)	829,7	184	10	141	10	46	15
SM (18:1/26:0)	843,7	184	10	145	10	47	15
SM (18:1/26:1)	841,7	184	10	144	10	47	15

Tabelle 18: ESI-MS Einstellungen zur Messung von Carnitin

Abkürzungen: Da: Dalton; DP: engl. Declustering Potential; EP: engl. Entrance Potential; CE: engl. Collision Energy; CXP: engl. Cell Exit Potential

Metabolit	Q1 Masse [Da]	Q3 Masse [Da]	Zeit [ms]	DP [Volt]	EP [Volt]	CE [Volt]	CXP [Volt]
C0	162,1	85,1	25	61	10	27	15
C2	204,1	85,1	25	41	10	27	15
C3	218,1	85,1	25	46	10	29	15
C3 OH	234,1	85,1	25	53	10	30	15
C3:1	216,1	85,1	25	49	10	27	15
C4	232,2	85,1	25	46	10	29	15
C4 OH	248,1	85,1	25	55	10	32	15
C4:1	230,1	85,1	25	52	10	29	15
C5	246,2	85,1	25	46	10	29	15
C5 M DC	290,2	85,1	25	63	10	37	15
C5 OH	262,2	85,1	25	58	10	33	15
C5:1	244,2	85,1	25	55	10	31	15
C5:1 DC	274,1	85,1	25	60	10	35	15
C6	260,2	85,1	25	56	10	27	15
C6 OH	276,2	85,1	25	61	10	35	15
C6:1	258,2	85,1	25	57	10	33	15
C7 DC	304,2	85,1	25	66	10	39	15
C8	288,2	85,1	25	66	10	33	15
C8:1	286,2	85,1	25	63	10	37	15
C9	302,2	85,1	25	66	10	39	15
C10	316,2	85,1	25	56	10	37	15
C10:1	314,2	85,1	25	68	10	40	15
C10:2	312,2	85,1	25	67	10	40	15
C12	344,3	85,1	25	73	10	44	15
C12 DC	374,3	85,1	25	86	10	45	15
C12:1	342,3	85,1	25	73	10	44	15
C14	372,3	85,1	25	86	10	45	15
C14:1	370,3	85,1	25	78	10	47	15
C14:1 OH	386,3	85,1	25	81	10	50	15
C14:2	368,3	85,1	25	78	10	47	15
C14:2 OH	384,3	85,1	25	81	10	49	15
C16	400,3	85,1	25	84	10	51	15
C16 OH	416,3	85,1	25	87	10	53	15
C16:1	398,3	85,1	25	84	10	51	15
C16:1 OH	414,3	85,1	25	87	10	53	15
C16:2	396,3	85,1	25	83	10	51	15
C16:2 OH	412,3	85,1	25	86	10	53	15
C18:0	428,4	85,1	25	96	10	63	15
C18:1	426,4	85,1	25	89	10	55	15
C18:1 OH	442,4	85,1	25	92	10	57	15
C18:2	424,3	85,1	25	89	10	54	15

Tabelle 19: Geräteeinstellungen der 4000QTRAP zur Messung von Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Carnitin

Curtain Gas (CUR)	20
Collision Gas (CAD)	Medium
IonSpray Voltage (IS)	5500
Temperatur (TEM)	200
Ion Source Gas 1 (GS1)	40
Ion Source Gas 2 (GS2)	50
Entrance Potential (EP)	10
Cell Exit Potential (CXP)	15
Auflösung Q1	Unit
Auflösung Q3	Unit
Injektionsvolumen	20 µl
40 Draw Speed	200 µl/min
Eject Speed	200 µl/min
Reinigung der Nadel; Flush Port	10 s

4.5 Explorative statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte nach Abschluss einer zweijährigen Behandlungszeit der Probanden. Sie erfolgte doppelt verblindet um eine Verzerrung oder Beeinflussung der Ergebnisse zu verhindern. Erst nach Abschluss der Datenerhebung wurde das jeweilig gemessene Ergebnis dem zugehörigen Patienten und damit der vorangegangenen Therapie zugeordnet um die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Erfolgte eine Mehrfachbestimmung der einzelnen Parameter, so wurden diese über Bildung des Mittelwertes zusammengefasst. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Median verwendet. Zudem erfolgte die Bestimmung der Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) zur internen Validitätsprüfung.

Zunächst wurde für jeden einzelnen Patienten die Veränderung der erhobenen Parameter über den zeitlichen Verlauf von 24 Monaten berechnet. Anschließend wurde die Veränderung für jede Therapiegruppe dargestellt und schließlich die Veränderungen der beiden Therapieguppen miteinander verglichen. Sowohl die Veränderungen der einzelnen Therapien über den 24-monatigen Verlauf, als auch die Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen wurden auf ihre Signifikanz geprüft.

Die Signifikanzprüfung erfolgte aufgrund der Menge der erhobenen Daten in zwei Schritten.

Zunächst erfolgte das Screening der Daten mithilfe des Student's t-Tests. Aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten wird die Signifikanz der Ergebnisse hierbei tendenziell unterschätzt, jedoch ermöglicht der Student's t-Test eine schnelle Einschätzung der Daten.

Ergab sich mithilfe dieses Screening-Verfahrens eine Signifikanz, so erfolgte die erneute Prüfung mithilfe nicht-parametrischer Verfahren. Diese gelten bei nicht-normalverteilten Daten als robustere Tests. Die Veränderung über den 24-monatigen Studienverlauf (Visiten 1-7) erfolgte aufgrund der verbundenen Stichproben mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest. Der Vergleich der beiden Therapien wurde bei unabhängigen Stichproben mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests berechnet.

Um die interne Validität der erhobenen Daten zu testen, wurden die einzelnen Ergebnisse korreliert. Dies erfolgte bei nicht-normalverteilten Daten mithilfe der Spearman-Korrelation und kann im Anhang eingesehen werden.

Die hier beschriebene statistische Auswertung erfolgte anhand der Gesamtheit aller gemessenen Daten, es handelt sich um eine rein explorative Untersuchung. Eine Kondensierung der hier vorliegenden Rohdaten erfolgte erst im weiteren Verlauf der Datenanalyse und findet im Rahmen dieser Arbeit nur anhand einiger Beispiele Erwähnung.

Diese Auswertung unterscheidet sich somit entsprechend des Vorgehens von Soininen et al. 2017 und 2021, da hier lediglich eine Teilgruppe der Probanden in die Untersuchung eingeschlossen wurde.

5 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse wurden nach einer zweijährigen Behandlungszeit der Probanden anhand der Gesamtheit aller zu diesem Zeitpunkt gemessenen Daten erhoben. Eine Kondensierung der vorliegenden Rohdaten erfolgte erst im weiteren Verlauf der Datenanalyse durch Exkludieren technischer Ausreißer und einzelner Patienten, die beispielsweise eine Vor- bzw. Co-Medikation erhielten. Durch diese Datenstratifizierung veränderten oder verstärkten sich einige der Effekte, worauf im Rahmen dieser Arbeit nur anhand einzelner Beispiele eingegangen wird.

5.1 Analyse der Lipidveränderungen nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Souvenaid

Mithilfe der ESI-Massenspektrometrie wurde der Gehalt verschiedener Lipide in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben jeweils zum Ausgangszeitpunkt (V1) und nach zweijähriger Therapie (V7) mit Placebo respektive Fortasyn bestimmt. Insgesamt wurden humane Proben von 224 Patienten vermessen, darunter 204 Serum-, 67 Vollblut- und 26 Liquorproben. Dabei umfasste die Placebo-Gruppe insgesamt 114 Patienten, von denen 102 Serum-, 35 Vollblut- und 12 CSF-Proben gewonnen wurden. Die Fortasyn-Gruppe setzte sich aus 110 Patienten zusammen, von ihnen wurden 102 Serum-, 32 Vollblut- und 14 CSF-Proben vermessen. Jede Probe wurde als technisches Triplikat gemessen und hieraus ein Mittelwert gebildet. Die gemessenen Ausgangswerte zum Zeitpunkt V1 wurden auf 100% gesetzt und die entsprechenden Werte nach 24-monatiger Therapie dazu ins Verhältnis gesetzt. Anschließend wurden die Veränderungen in Abhängigkeit von der Therapie miteinander verglichen.

Für einige Metabolite der einzelnen Lipidspezies zeigten sich signifikante Veränderungen im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo (X) respektive Fortasyn (Y). Diese Veränderungen konnten meist in den Serumproben, seltener in den Vollblut- und Liquorproben nachgewiesen werden. Um die erhobenen Daten auf ein übersichtliches Maß zu kondensieren, werden im Folgenden mithilfe von Boxplots jene Metabolite dargestellt, die nach 24-monatiger Therapie in den entsprechenden humanen Proben eine signifikante Veränderung zeigten. In der Datenauswertung zeigte sich insbesondere in der Placebo-Gruppe sehr vereinzelte extreme Ausreißer (> 3 Interquartilabstände), die übrigen Daten zeigten eine deutlich geringere Streuung. Um eine somit fälschlicherweise zu hoch angesetzte Standardabweichung zu vermeiden, wurden oben genannte Ausreißer bei der unten angegebenen Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) exkludiert, ebenso bei der Erstellung der Boxplots, um eine bessere graphische Darstellung zu ermöglichen. Bei sämtlichen Signifikanz-Berechnungen wurden jene Ausreißer jedoch berücksichtigt.

In den folgenden Boxplots sind nun die prozentualen Werte des Gesamtgehalts der verschiedenen Lipidspezies nach 24 Monaten aufgeschlüsselt nach der vorangegangenen Therapie dargestellt. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.

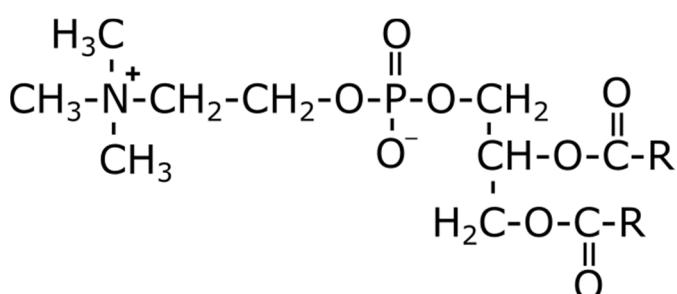
Die Signifikanz wurde bei nicht normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben bestimmt. Zum Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben verwandt.

5.1.1 Auswirkung auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin

Phosphatidylcholine, auch Lecithine genannt, gehören neben Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Cardiolipin zu der Gruppe der Glycerophospholipide. Gemeinsam mit Sphingolipiden und Cholesterin stellen die Glycerophospholipide die wichtigsten Membranlipide menschlicher und tierischer Zellen dar. Sie bestehen aus Glycerin, einer Phosphatgruppe und zwei Fettsäuren, die mittels Esterbindung mit Glycerin verbunden sind.

Abbildung 3: Summenformel von Phosphatidylcholin

Nach Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage



Im Folgenden ist nun die Veränderung des Gesamtgehalts verschiedener Lecithine nach vorangegangener 24-monatiger Therapie mit Fortasyn respektive Placebo dargestellt.

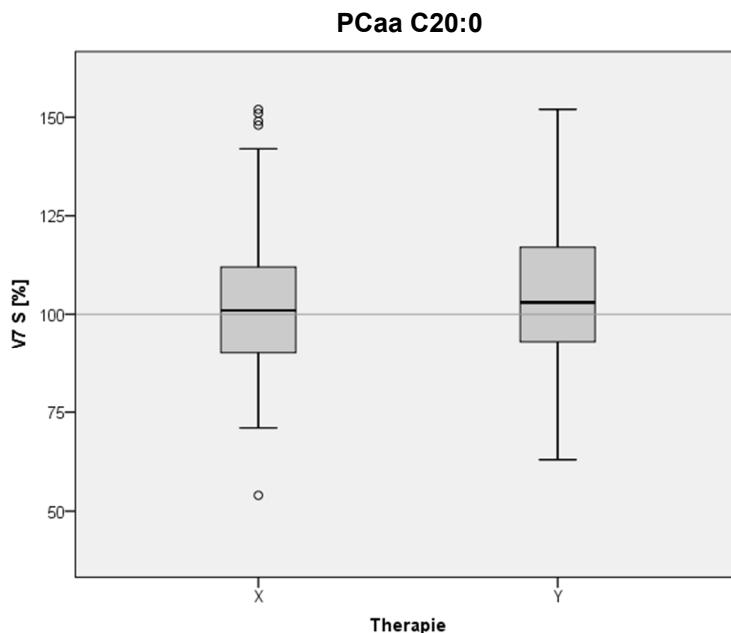


Abbildung 4: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C20:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C20:0 lag bei 101% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 1,92%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,7%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C20:0 ($p=0,018$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,255$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,491$).

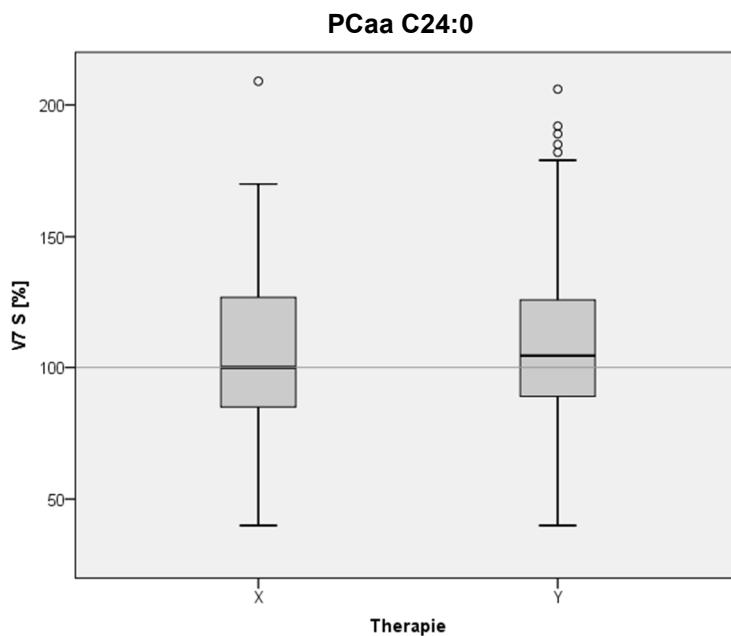


Abbildung 5: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C24:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach einer 24-monatigen Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C24:0 bei 100,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,16%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,174$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104,5% mit einer Standardabweichung von 3,34%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C24:0 ($p=0,021$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,456$) beim Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

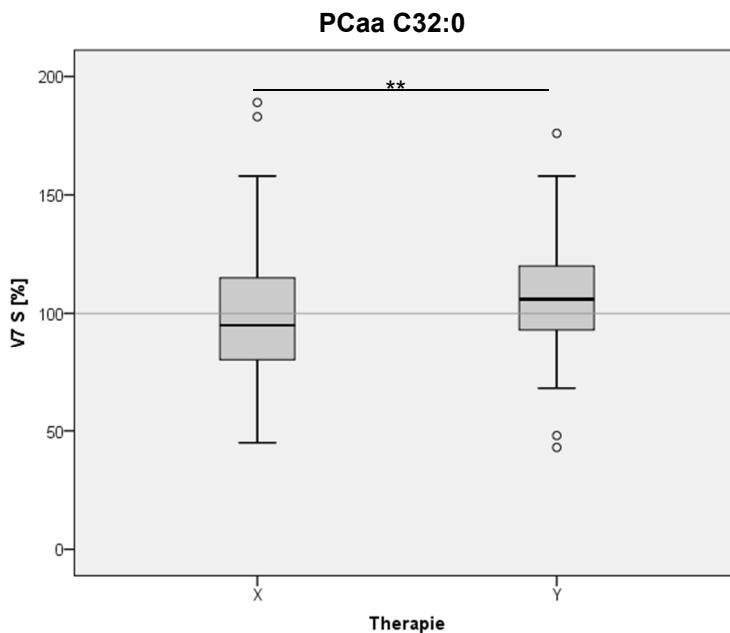


Abbildung 6: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:0 lag im Median bei 95% des Ausgangswertes nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,64%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,242$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 106% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,24%, hierbei wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:0 ($p=0,005$) nachgewiesen. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,006$).

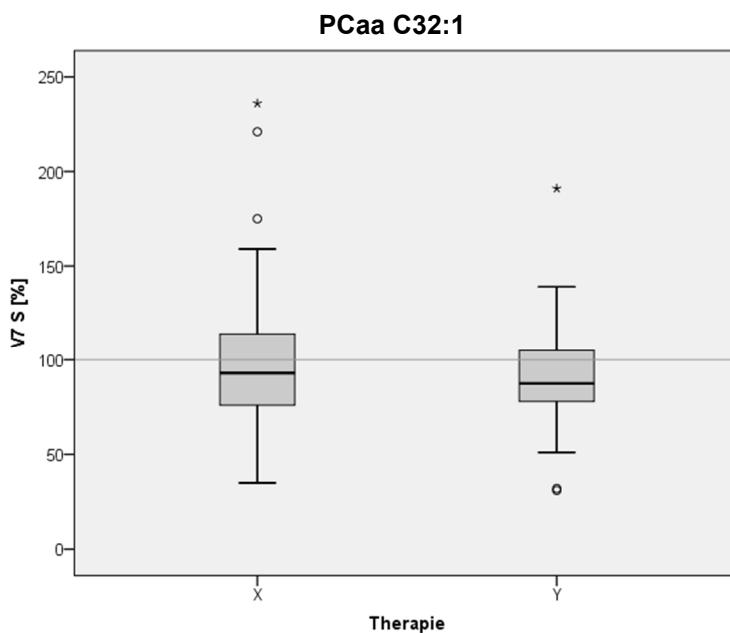


Abbildung 7: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:1 lag bei 93% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 3,35%, der Median nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag bei 87,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,35%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:1 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,057$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,355$).

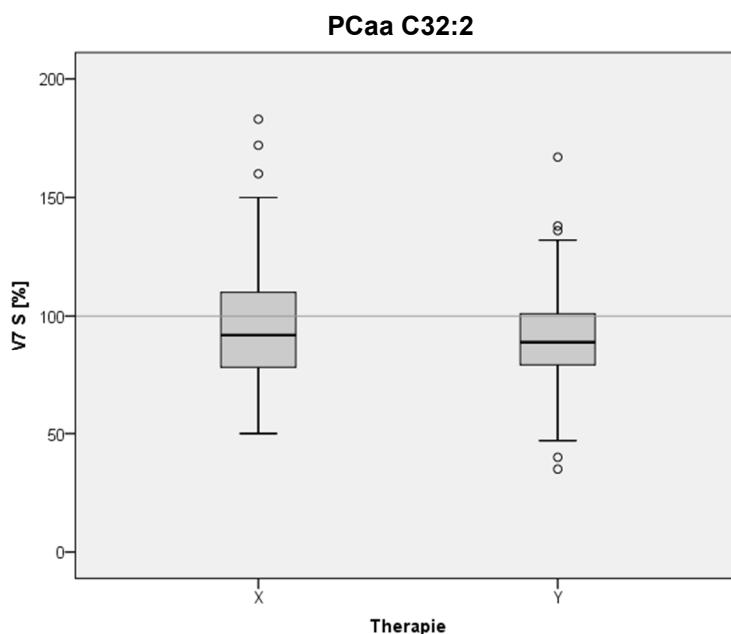


Abbildung 8: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:2 bei 92,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,51%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 89% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,04%. Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,046$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C32:2, im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied ($p=0,191$) nachgewiesen.

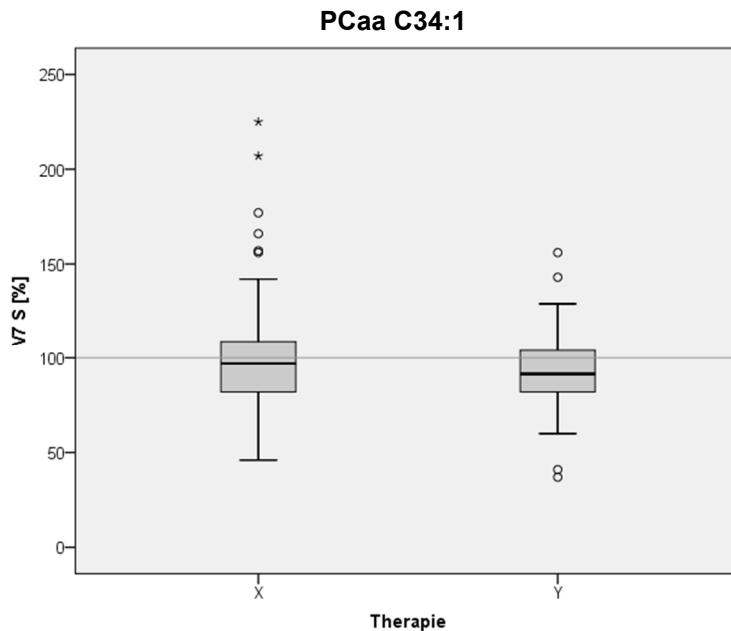


Abbildung 9: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:1 bei 97,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,94%, eine signifikante Veränderung wurde hier nicht beobachtet ($p=0,18$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,94%, es zeigte sich hier ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:1 ($p<0,001$). Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde nicht nachgewiesen ($p=0,223$).

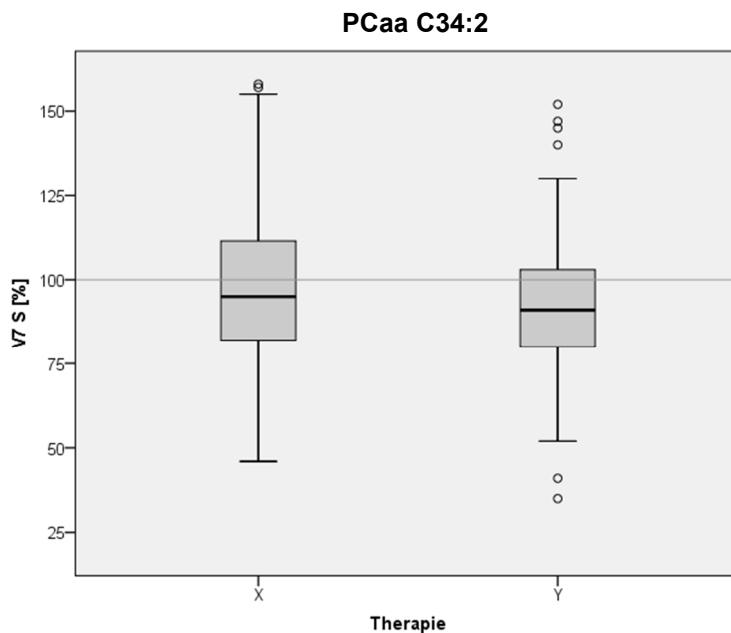


Abbildung 10: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:2 lag bei 95,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,24%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 91% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,96%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:2 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,179$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,079$).

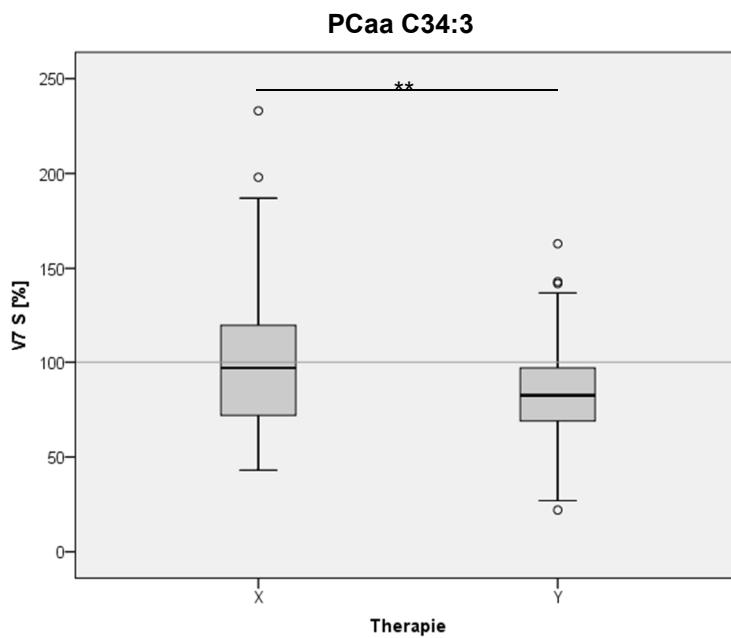
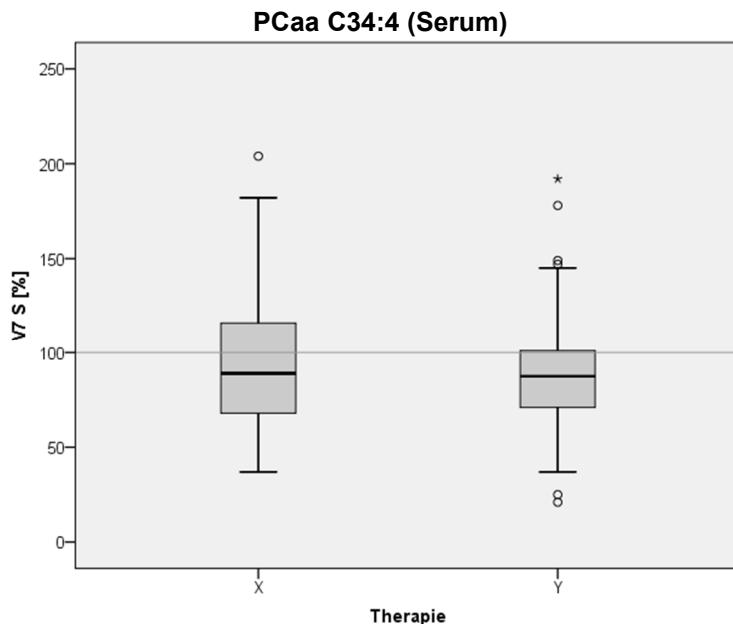


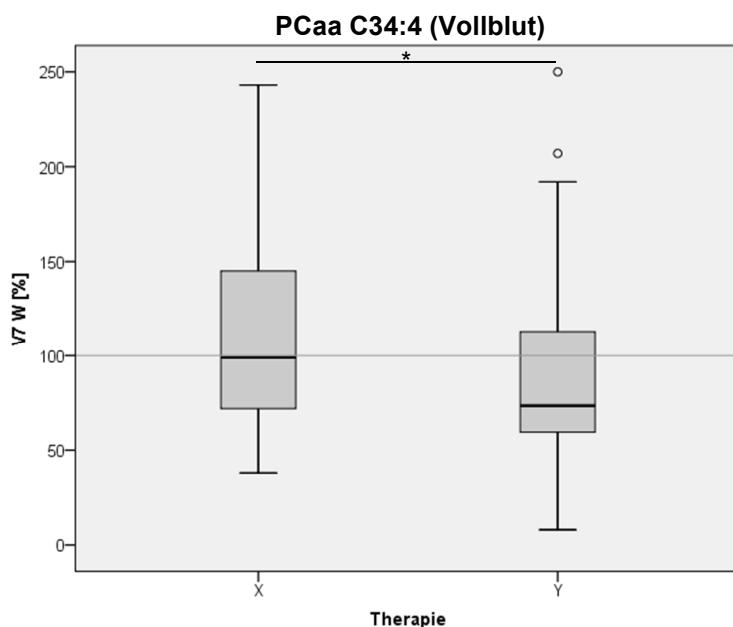
Abbildung 11: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:3 bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,64%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 82,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,38%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:3 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,452$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

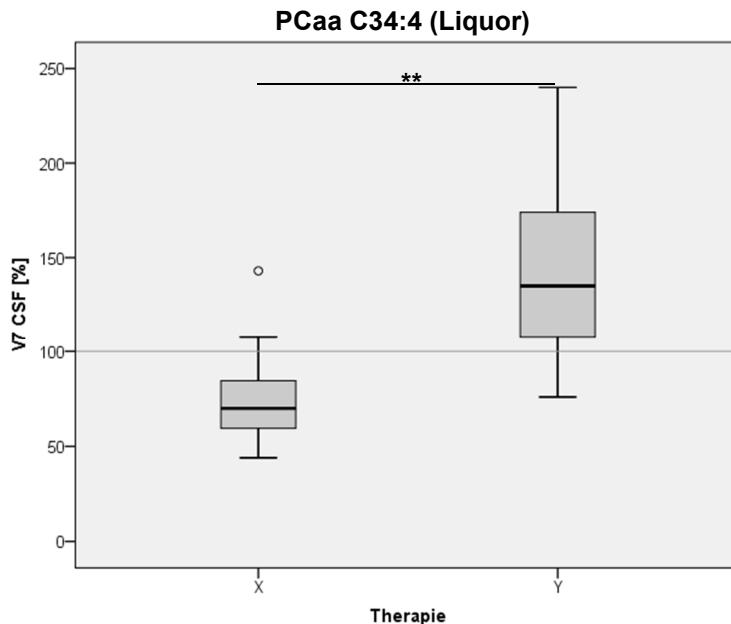
Abbildung 12: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 bei 89,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 3,32%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 87,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,88%. Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,026$) und nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanter Unterschied ($p=0,341$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 in den Vollblutproben bei 106% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 9,59%, nach Therapie mit Souvenaid® (Y) bei 73,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 10,19%. Nach 24-monatiger Therapie zeigte sich sowohl in der Placebo- ($p=0,207$) als auch in der Souvenaid®-Gruppe ($p=0,175$) wurde keine signifikante Veränderung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 nachgewiesen, der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied ($p=0,041$).



In den Liquorproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 nach Therapie mit Placebo (X) bei 71,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 8,75%, der Median der Fortasyn-Gruppe (Y) lag bei 138% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 13,96%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn zeigte sich anders als in den Serum- und Vollblutproben ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C34:4 ($p=0,008$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,182$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) im Vergleich der beiden Therapien.

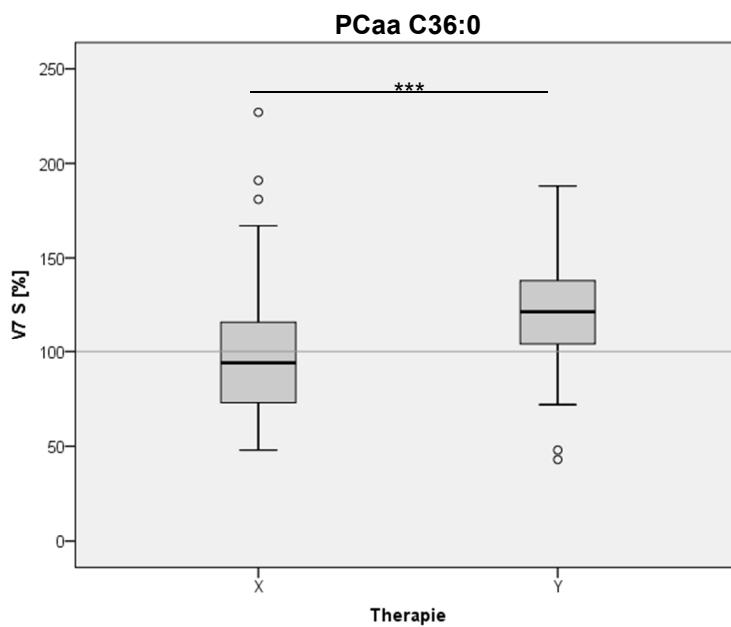


Abbildung 13: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach einer 24-monatigen Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:0 bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,22%, nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 121,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,51%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:0 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,389$). Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$). Die Bestimmung des entsprechenden Diacyl-Phosphatidylcholin-Gehalts aus humanen Vollblut- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

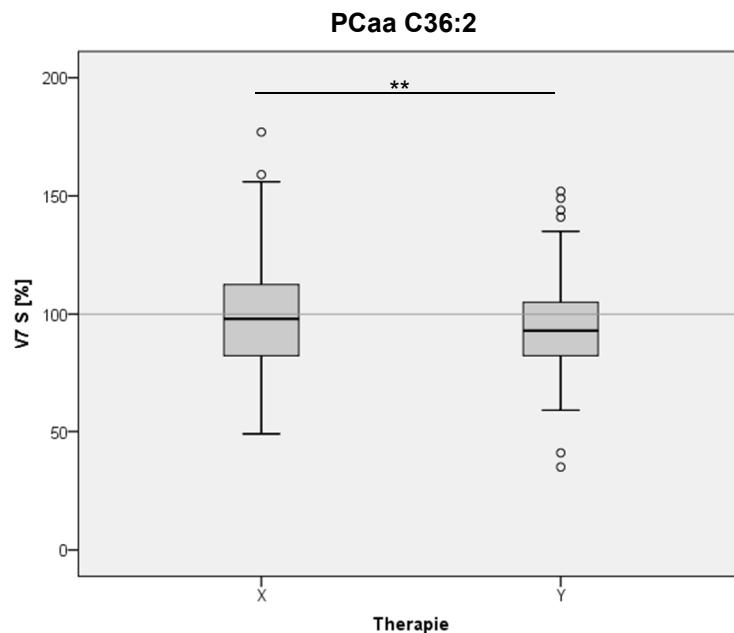


Abbildung 14: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:2 lag bei 99% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,4%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,99%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:2 ($p=0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,624$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).

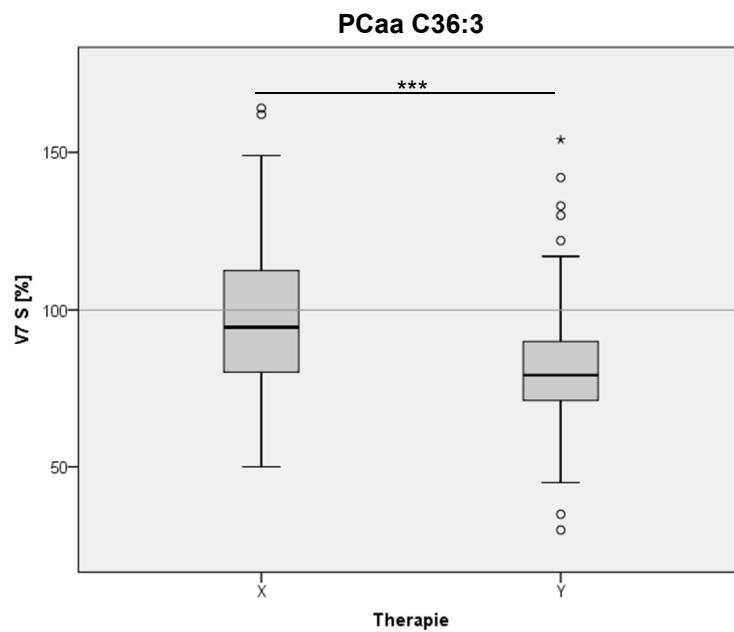


Abbildung 15: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:3 bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,43%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,139$). Nach entsprechender Therapie mit Souvenaid® (Y) lag der Median bei 79% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,96%, es wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:3 ($p<0,001$) nachgewiesen. Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

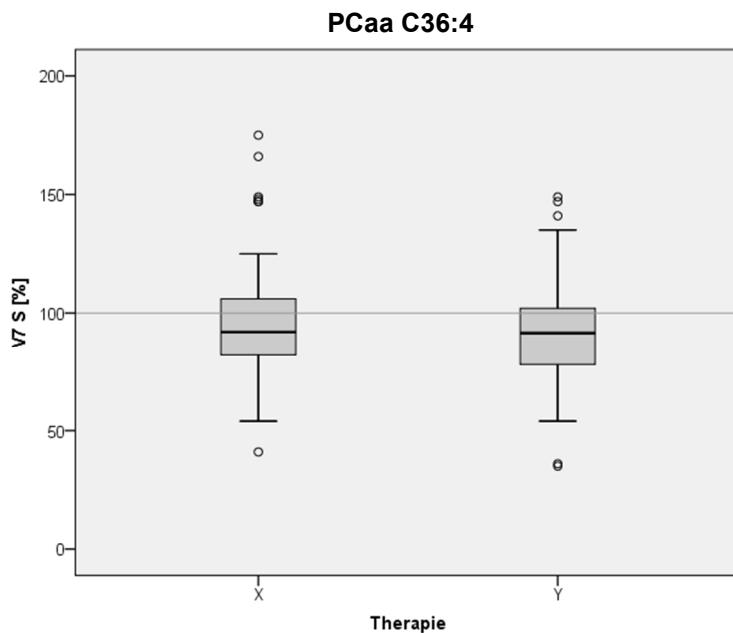
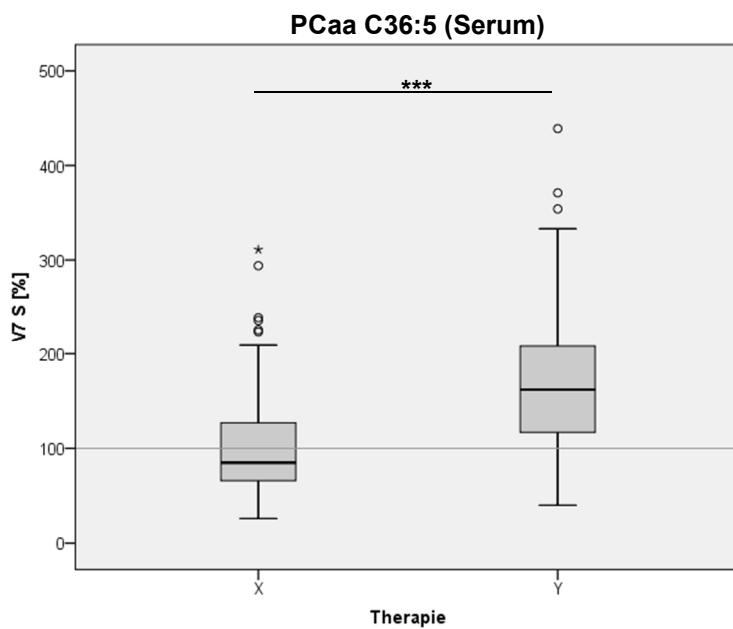


Abbildung 16: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

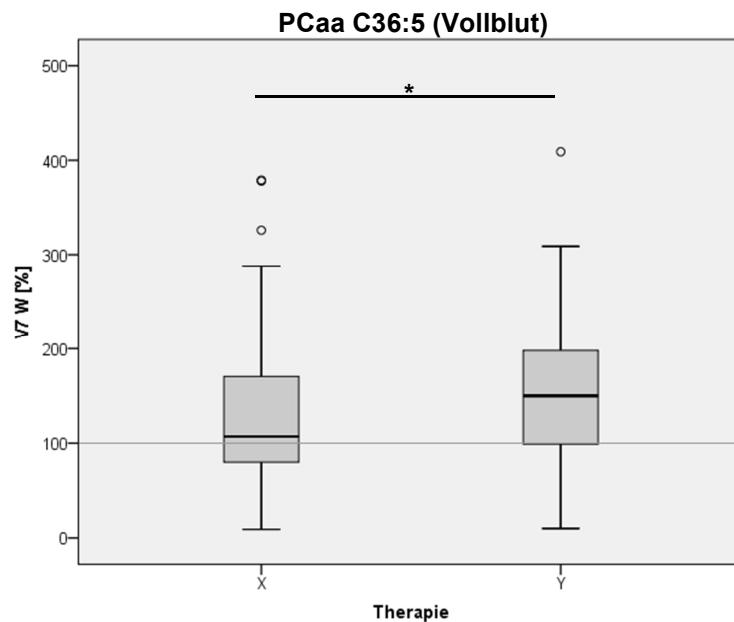
Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:4 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 92,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,29%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,06%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,009$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:4, der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,398$).

Abbildung 17: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

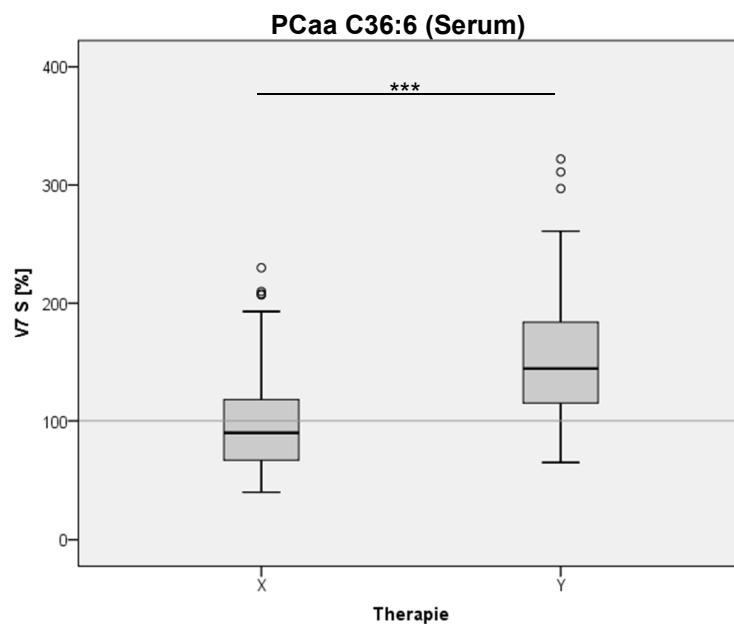


In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 bei 85,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 5,68%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,696$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 162% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 7,39%, es zeigte sich hier ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

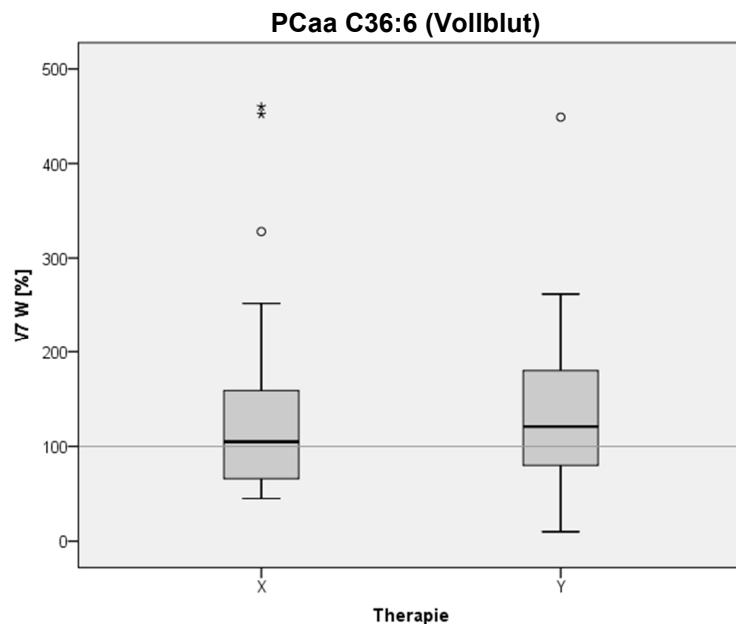


Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 in den Vollblutproben bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 15,6%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 167% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 15,97%. Wie auch in den Serumproben zeigte sich nach Therapie mit Fortasyn ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:5 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,147$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$).

Abbildung 18: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Serumproben bei 90,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,23%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 144% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,11%. Es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn nachgewiesen, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,225$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 in der Placebo-Gruppe (X) bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 17,14%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 123% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 15,08%. In Übereinstimmung mit den Serumproben zeigte sich auch hier nach Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C36:6 ($p=0,01$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,154$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,236$).

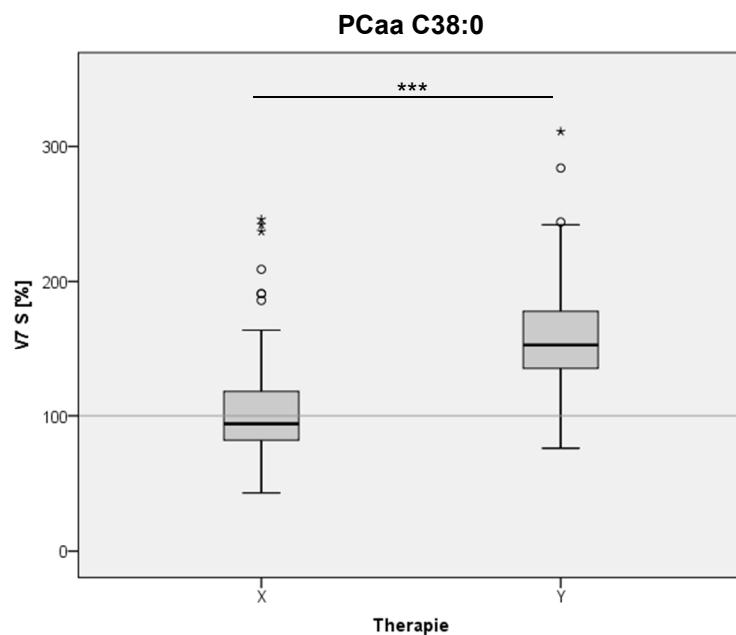
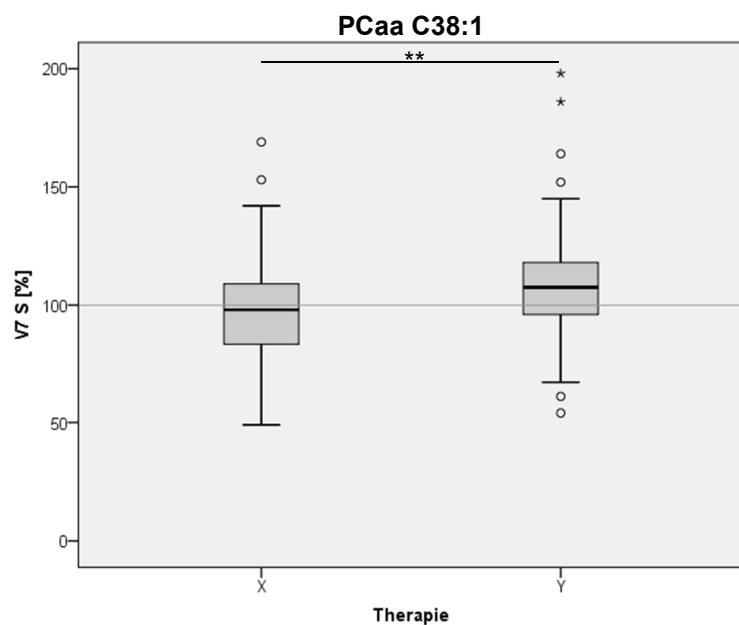
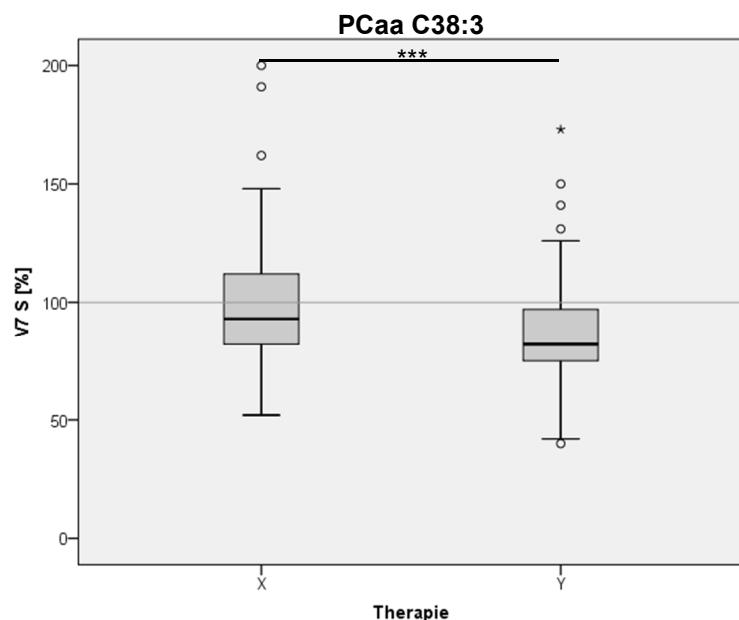


Abbildung 19: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:0 bei 94% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,86%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,919$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 153% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,05%, es zeigte sich hier ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:0 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:1 lag bei 98% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,03%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,17%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:1 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,257$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).



Der Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:3 lag nach 24-monatiger Therapie in der Placebo-Gruppe (X) im Median bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,52%. Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 82% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,08%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:3 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,236$). Es wurde ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) im Vergleich der beiden Therapien nachgewiesen.

Abbildung 20: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Abbildung 21: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

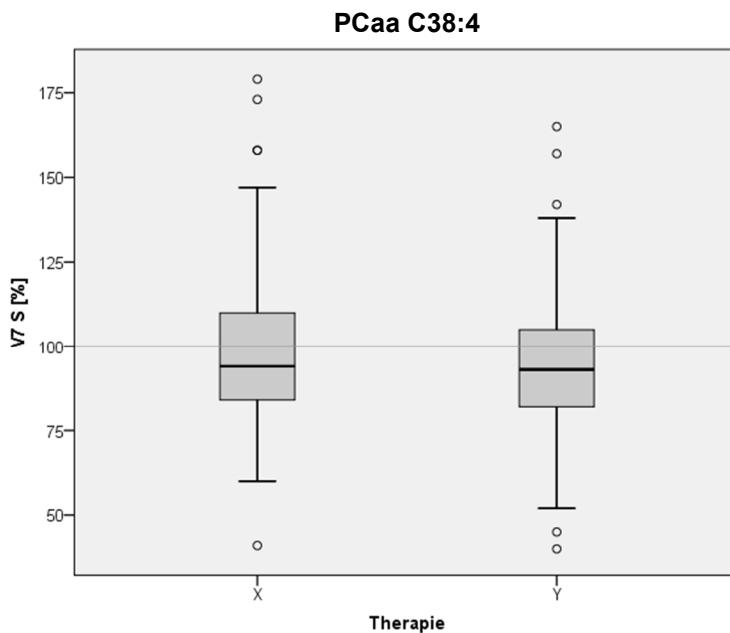


Abbildung 22: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:4 bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,3%, es wurde keine signifikante Veränderung gezeigt ($p=0,13$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,21%, es zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:4 ($p=0,003$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,286$).

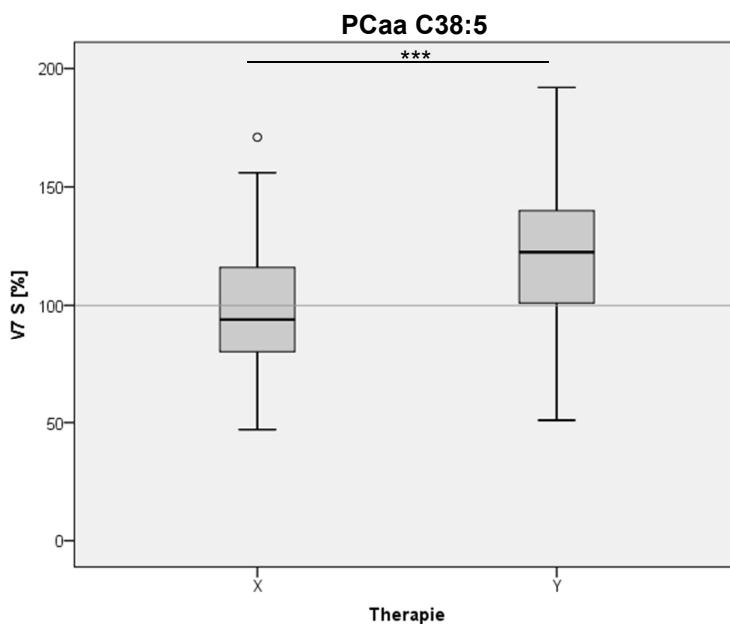
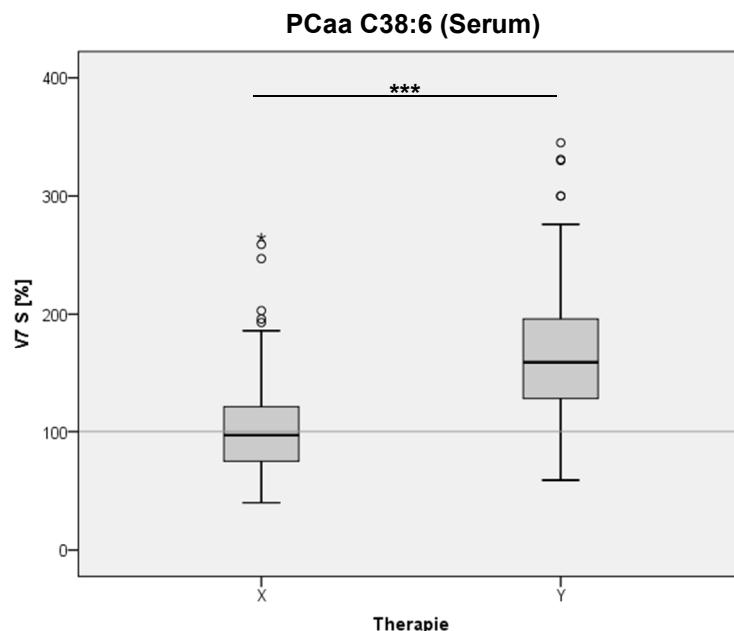


Abbildung 23: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

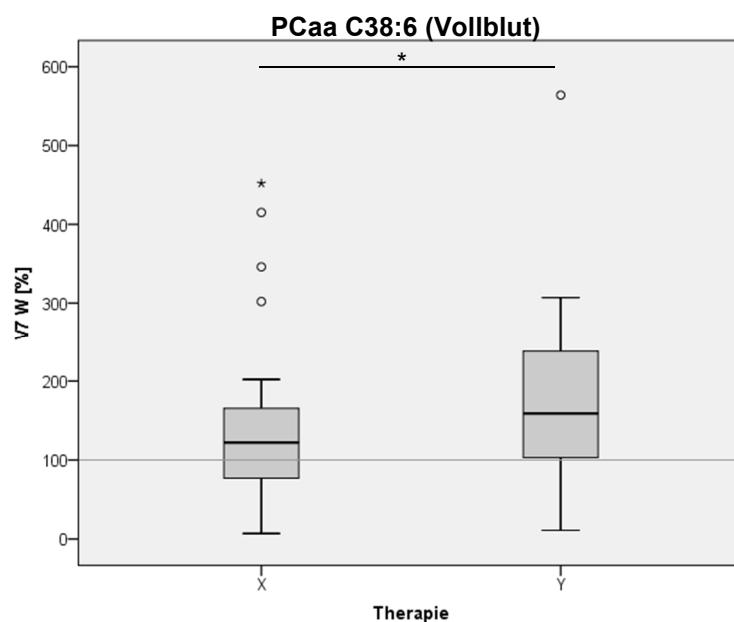
In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:5 nach 24-monatiger Therapie bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,68%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 122,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,87%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:5 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,356$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 24: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6 nach Therapie mit Placebo (X) bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,36%, es konnte wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,918$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 158,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,61%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6 lag nach Therapie mit Placebo in den Vollblutproben bei 122% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 16,89%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 166% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 19,35%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,036$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C38:6. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte übereinstimmend mit den Serumproben ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,01$).

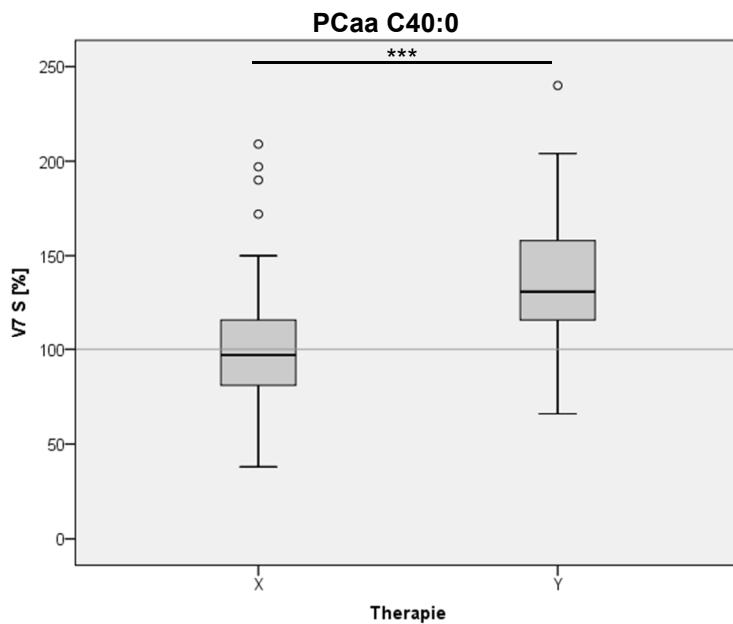


Abbildung 25: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:0 lag bei 97,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 3,06%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 131% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,05%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:0 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,864$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

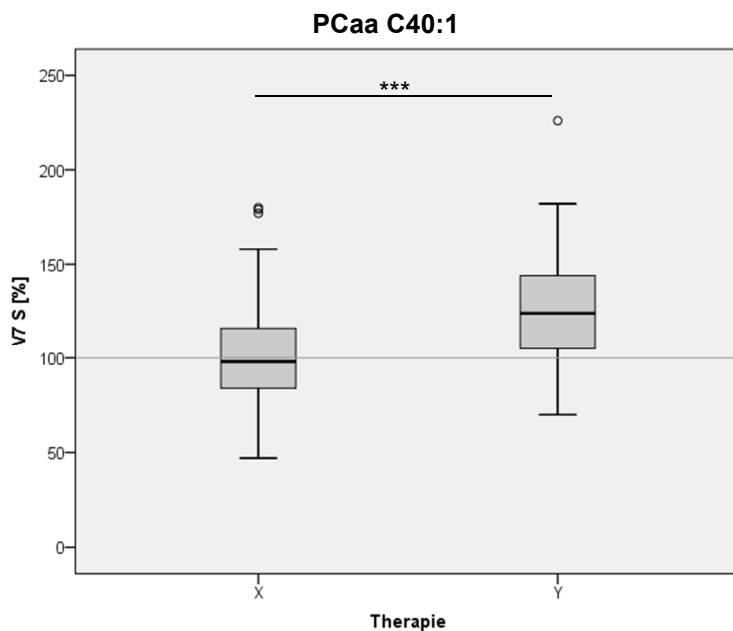


Abbildung 26: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:1 lag nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,75%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,964$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 124% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,81%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:1 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

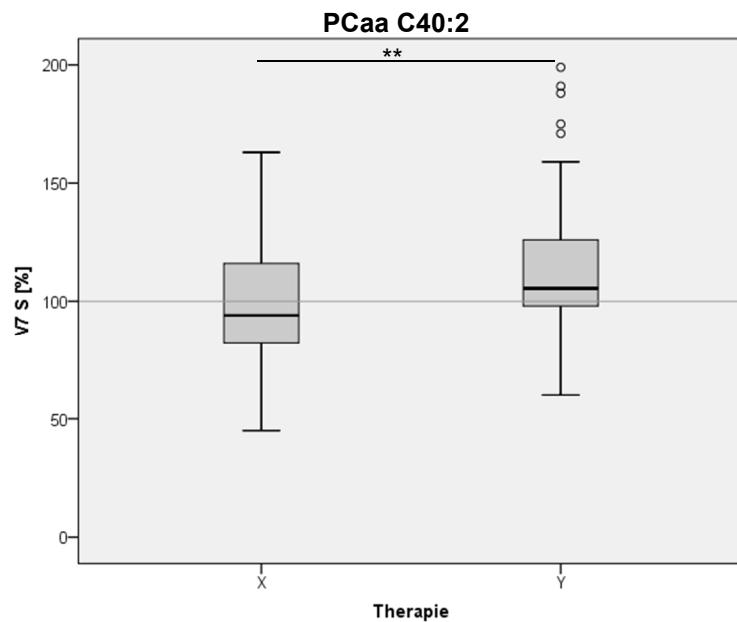


Abbildung 27: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:2 bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,54%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,76%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:2 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,606$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) nachgewiesen.

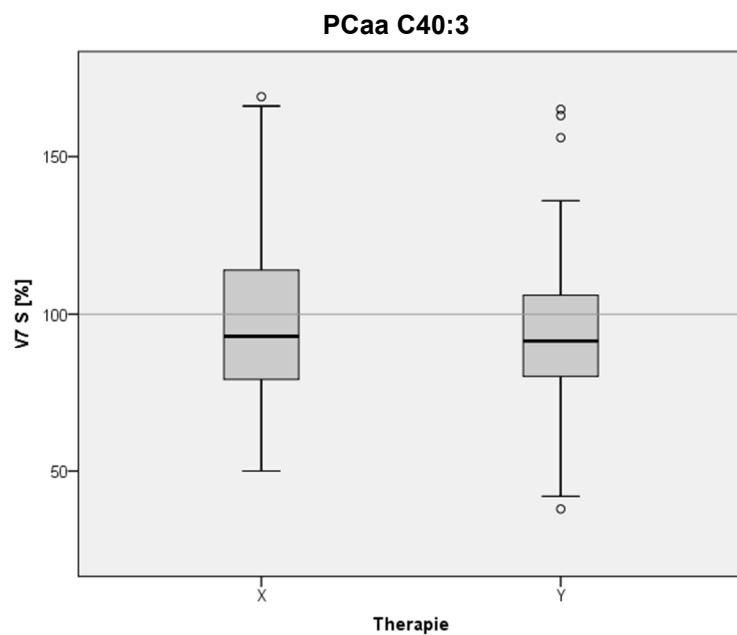


Abbildung 28: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:3 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 93,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,58%, es wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,145$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,33%, hier zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:3 ($p=0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,361$).

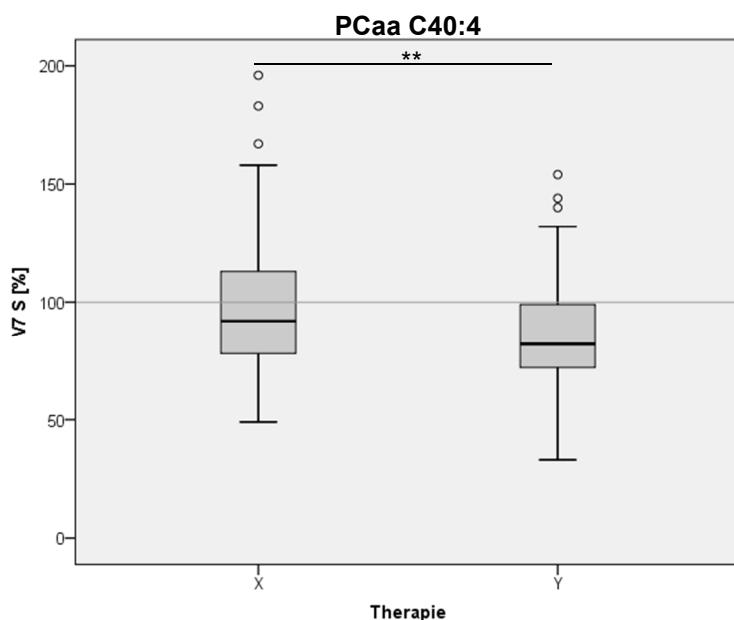


Abbildung 29: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:4 bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,82%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 82% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,36%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:4 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,152$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$).

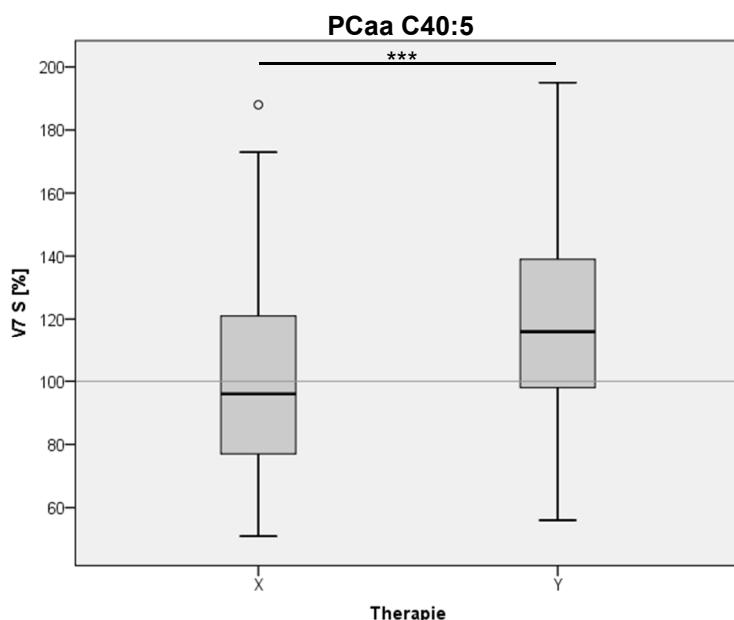
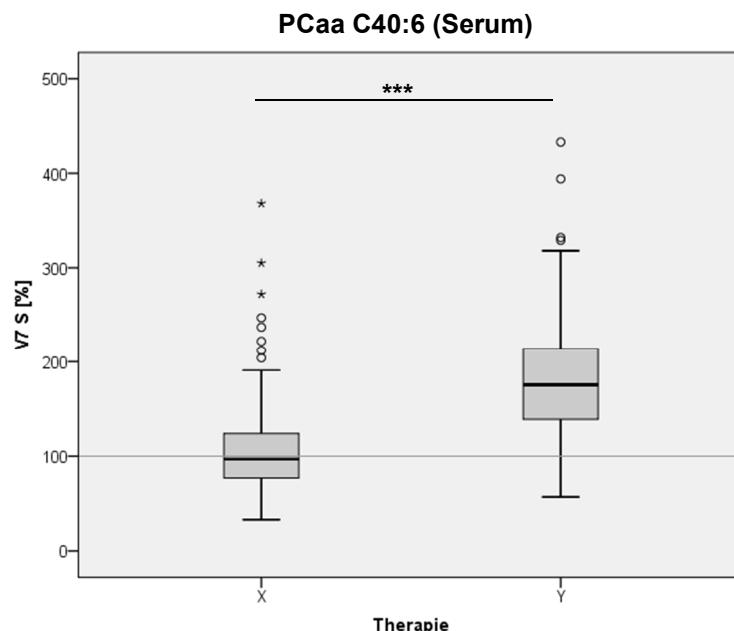


Abbildung 30: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

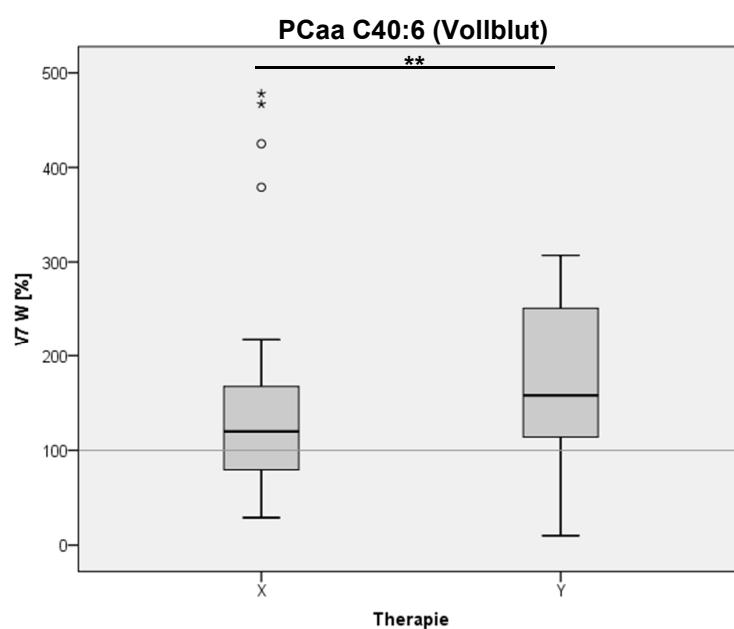
Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:5 bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,12%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 116% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,99%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:5 ($p<0,001$) beobachtet, in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,96$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

Abbildung 31: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 in den Serumproben bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,53%. Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 175,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,42%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,546$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 nach Therapie mit Placebo (X) bei 120% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 19,3%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 175,5% mit einer Standardabweichung von 15,24%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,018$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C40:6 nachgewiesen, auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,009$).

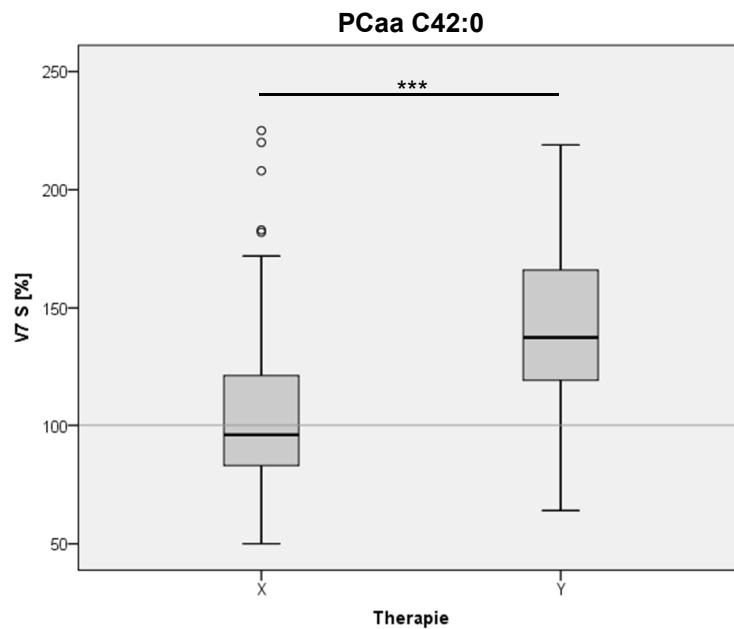


Abbildung 32: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:0 lag bei 96,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 3,35%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 137,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,32%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:0 ($p < 0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p = 0,947$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die Bestimmung des entsprechenden Diacyl-Phosphatidylcholin-Gehalts aus humanen Vollblut- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

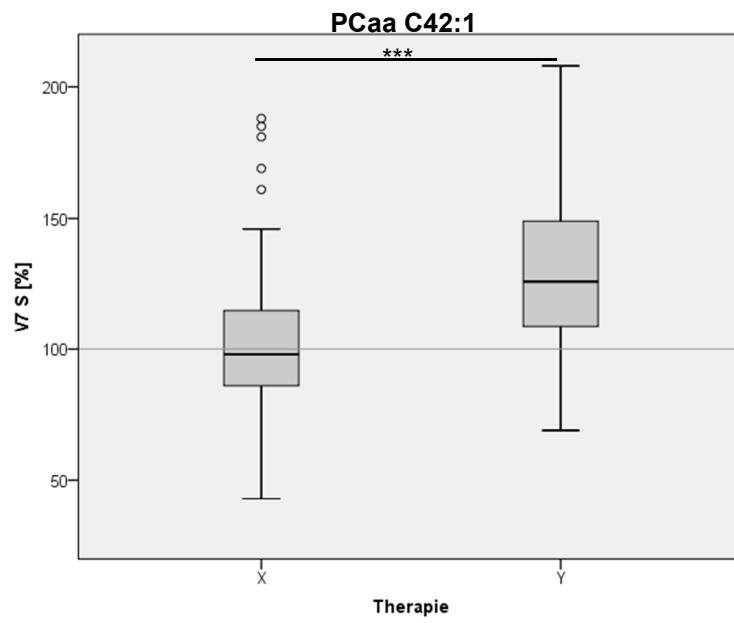


Abbildung 33: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:1 bei 99% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,76%, es konnte keine signifikante Veränderung erreicht werden ($p = 0,945$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 126% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,62%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:1 ($p < 0,001$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

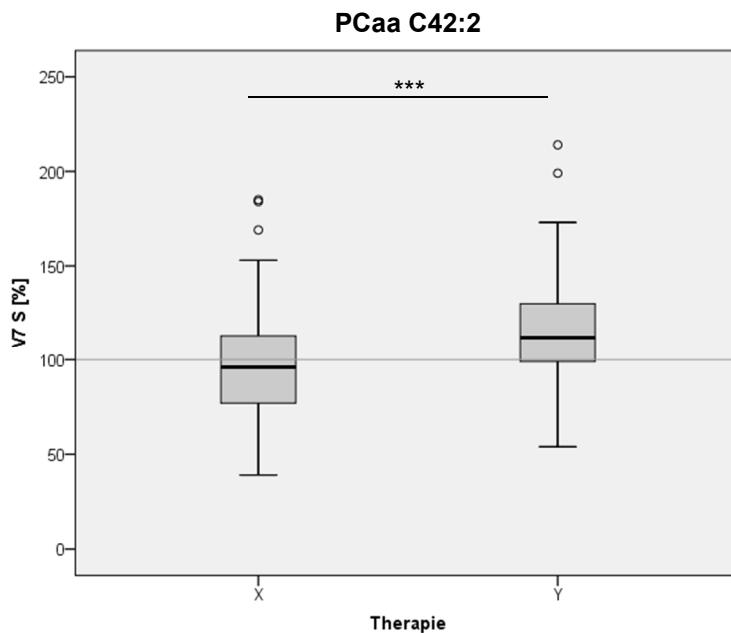


Abbildung 34: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:2 lag nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) im Median bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,9%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 112% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,77%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:2 ($p<0,001$) nachgewiese, in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,546$). Nach 24 Monaten zeigte der Vergleich der Therapien einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

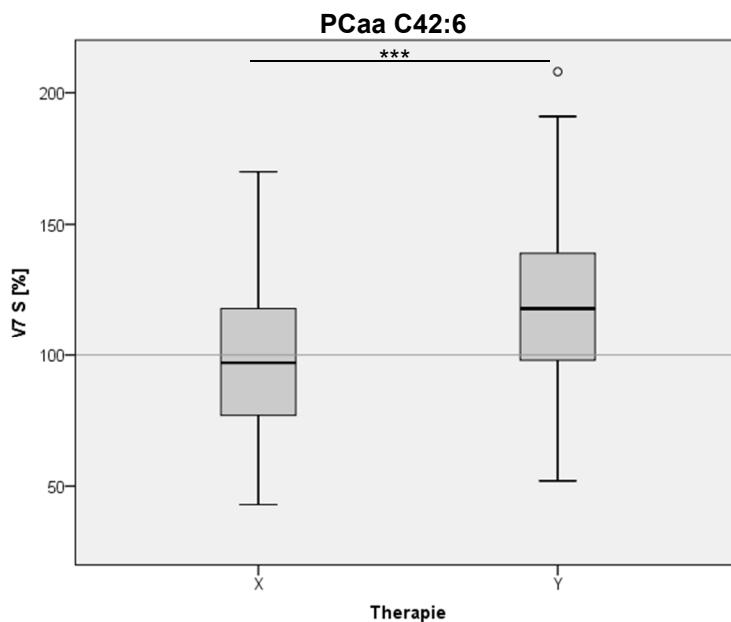
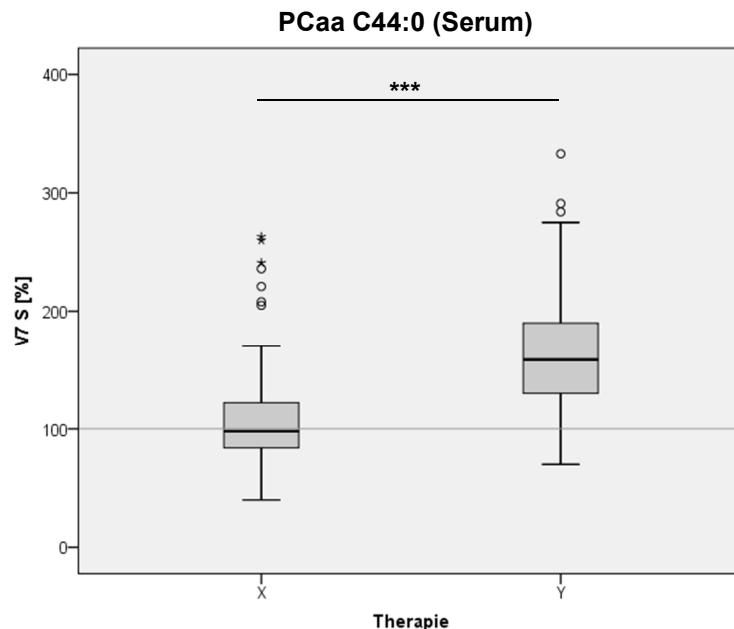


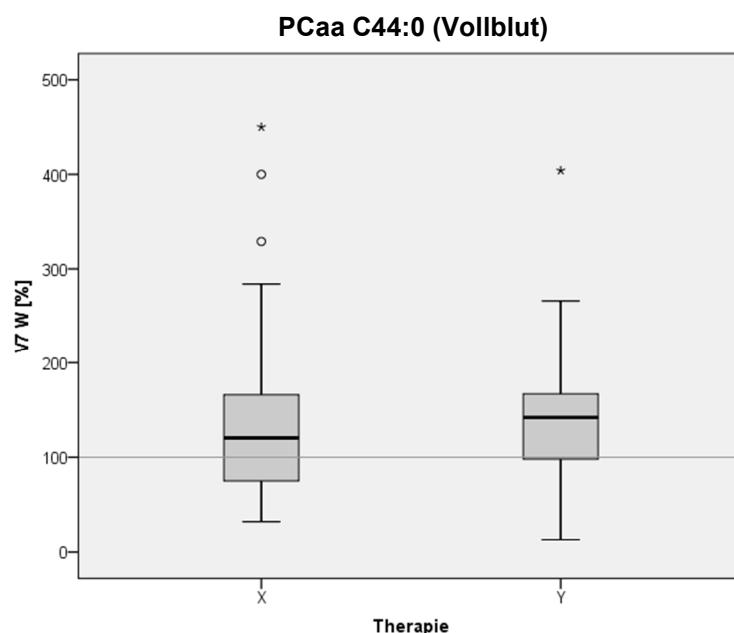
Abbildung 35: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:6 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:6 bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,07%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,599$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median nach 24 Monaten bei 118% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,06%, es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C42:6 ($p<0,001$) nachgewiesen. Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 36: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag nach Therapie mit Placebo (X) der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0 bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,32%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 158,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,98%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0 ($p < 0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach entsprechender Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p = 0,7$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0 in den Vollblutproben bei 121% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 16,26%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 144,5% mit einer Standardabweichung von 14,2%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p = 0,012$) und nach Therapie mit Fortasyn ($p < 0,001$) zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C44:0. Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied ($p = 0,318$) nachgewiesen.

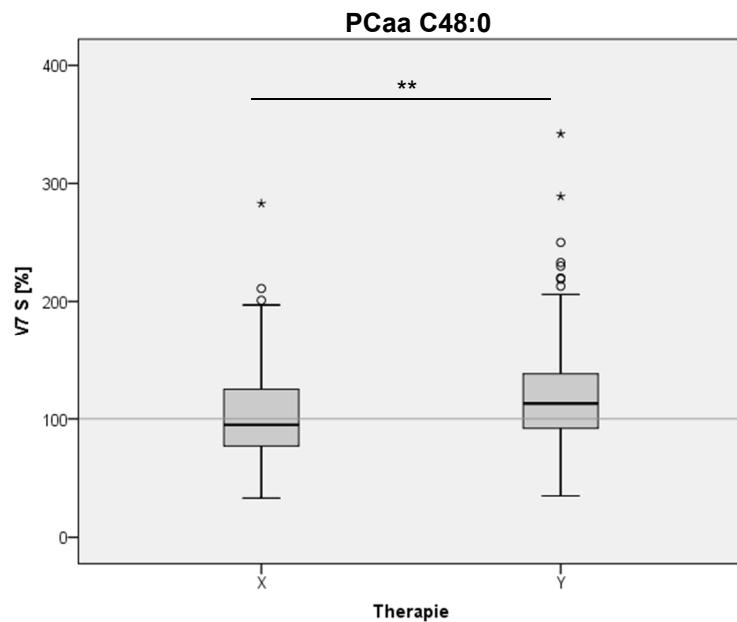


Abbildung 37: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C48:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C48:0 bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,44%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 113% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,93%. Es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Diacyl-Phosphatidylcholin C48:0 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn nachgewiese, in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,786$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten.

Tabelle 20: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben

PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

PCaa	Δ Placebo (%) (StabW) (Sign.)	Δ Fortasyn (%) (StabW) (Sign.)	Placebo vs. Fortasyn (Sign.)
	Anteil an Gesamt-PCaa	Anteil an Gesamt-PCaa	
C20:0	101% (1,92%) ($p=0,255$) 0,008%	103% (1,7%) ($p=0,018$) 0,008%	Nicht signifikant ($p=0,491$)
C24:0	100,5% (3,16%) ($p=0,174$) 0,05%	104,5% (3,34%) ($p=0,021$) 0,06%	Nicht signifikant ($p=0,456$)
C32:0	95% (2,64%) ($p=0,242$) 1,02%	106% (2,24%) ($p=0,005$) 1,01%	Signifikant ($p=0,006$)
C32:1	93% (3,35%) ($p=0,057$) 1,5%	87,5% (2,35%) ($p<0,001$) 1,45%	Nicht signifikant ($p=0,355$)

C32:2	92,5% (2,51%) (p=0,046) 0,43%	89% (2,04%) (p<0,001) 0,42%	Nicht signifikant (p=0,191)
C34:1	97,5% (2,94%) (p=0,18) 14,75%	91,5% (1,94%) (p<0,001) 13,54%	Nicht signifikant (p=0,223)
C34:2	95,5% (2,24%) (p=0,179) 21,65%	91% (1,96%) (p<0,001) 19%	Nicht signifikant (p=0,079)
C34:3	97% (3,64%) (p=0,452) 1,08%	82,5% (2,38%) (p<0,001) 0,84%	Signifikant (p=0,004)
C34:4	89,5% (3,32%) (p=0,026) 0,09%	87,5% (2,88%) (p<0,001) 0,08%	Nicht signifikant (p=0,341)
C36:0	94,5% (3,22%) (p=0,389) 0,46%	121,5% (2,51%) (p<0,001) 0,55%	Signifikant (p<0,001)
C36:2	99% (2,4%) (p=0,624) 12,8%	93% (1,99%) (p=0,001) 12,2%	Signifikant (p=0,001)
C36:3	95% (2,43%) (p=0,139) 7,7%	79% (1,96%) (p<0,001) 6,42%	Signifikant (p<0,001)
C36:4	92,5% (2,29%) (p=0,009) 8,97%	91,5% (2,06%) (p<0,001) 8,62%	Nicht signifikant (p=0,398)
C36:5	85,5% (5,68%) (p=0,696) 2,24%	162% (7,39%) (p<0,001) 3,4%	Signifikant (p<0,001)
C36:6	90,5% (4,23%) (p=0,225) 0,07%	144% (5,11%) (p<0,001) 0,11%	Signifikant (p<0,001)
C38:0	94% (3,86%) (p=0,919) 0,2%	153% (4,05%) (p<0,001) 0,32%	Signifikant (p<0,001)
C38:1	98% (2,03%) (p=0,2574) 0,53%	107,5% (2,17%) (p<0,001) 0,56%	Signifikant (p=0,001)

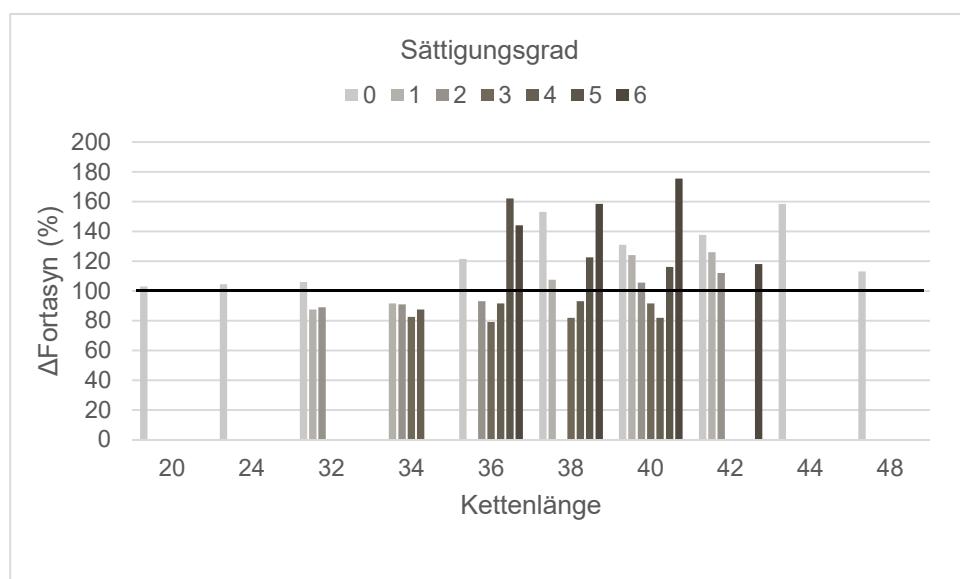
C38:3	93% (2,52%) (p=0,236) 2,97%	82% (2,08%) (p<0,001) 2,68%	Signifikant (p<0,001)
C38:4	94,5% (2,3%) (p=0,13) 5,47%	93% (2,21%) (p=0,003) 5,12%	Nicht signifikant (p=0,286)
C38:5	94,5% (2,68%) (p=0,356) 3,86%	122,5% (2,87%) (p<0,001) 4,62%	Signifikant (p<0,001)
C38:6	97% (4,36%) (p=0,918) 5,29%	158,5% (5,61%) (p<0,001) 8,74%	Signifikant (p<0,001)
C40:0	97,5% (3,06%) (p=0,864) 0,04%	131% (3,05%) (p<0,001) 0,05%	Signifikant (p<0,001)
C40:1	98% (2,75%) (p=0,964) 0,02%	124% (2,81%) (p<0,001) 0,03%	Signifikant (p<0,001)
C40:2	95% (2,54%) (p=0,606) 0,03%	105,5% (2,76%) (p<0,001) 0,04%	Signifikant (p=0,001)
C40:3	93,5% (2,58%) (p=0,145) 0,06%	91,5% (2,33%) (p=0,001) 0,05%	Nicht signifikant (p=0,361)
C40:4	92% (2,82%) (p=0,152) 0,22%	82% (2,36%) (p<0,001) 0,19%	Signifikant (p=0,002)
C40:5	96,5% (3,12%) (p=0,96) 0,77%	116% (2,99%) (p<0,001) 0,91%	Signifikant (p<0,001)
C40:6	97% (5,53%) (p=0,546) 1,7%	175,5% (6,42%) (p<0,001) 3,14%	Signifikant (p<0,001)
C42:0	96,5% (3,35%) (p=0,947) 0,03%	137,5% (3,32%) (p<0,001) 0,04%	Signifikant (p<0,001)
C42:1	99% (2,76%) (p=0,945) 0,02%	126% (2,62%) (p<0,001) 0,02%	Signifikant (p<0,001)

C42:2	96,5% (2,9%) (p=0,546) 0,01%	112% (2,77%) (p<0,001) 0,01%	Signifikant (p<0,001)
C42:6	97% (3,07%) (p=0,599) 0,03%	118% (3,06%) (p<0,001) 0,04%	Signifikant (p<0,001)
C44:0	98% (4,32%) (p=0,7) 0,03%	158,5% (4,98%) (p<0,001) 0,05%	Signifikant (p<0,001)
C48:0	96% (4,44%) (p=0,786) 0,001%	113% (4,93%) (p<0,001) 0,001%	Signifikant (p=0,003)

Nach einer 24-monatigen Interventionszeit zeigte sich in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu Studienbeginn meist ein unveränderter Gehalt der einzelnen Diacyl-Phosphatidylcholin-Spezies. In der Fortasyn-Gruppe wurden teilweise signifikante Veränderungen nachgewiesen. Hierbei zeigte sich insbesondere eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Diacyl-Phosphatidylcholine.

Abbildung 38: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben

In folgendem Diagramm ist die Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf die einzelnen Diacyl-Phosphatidylcholin-Spezies dargestellt, aufgeschlüsselt nach der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.



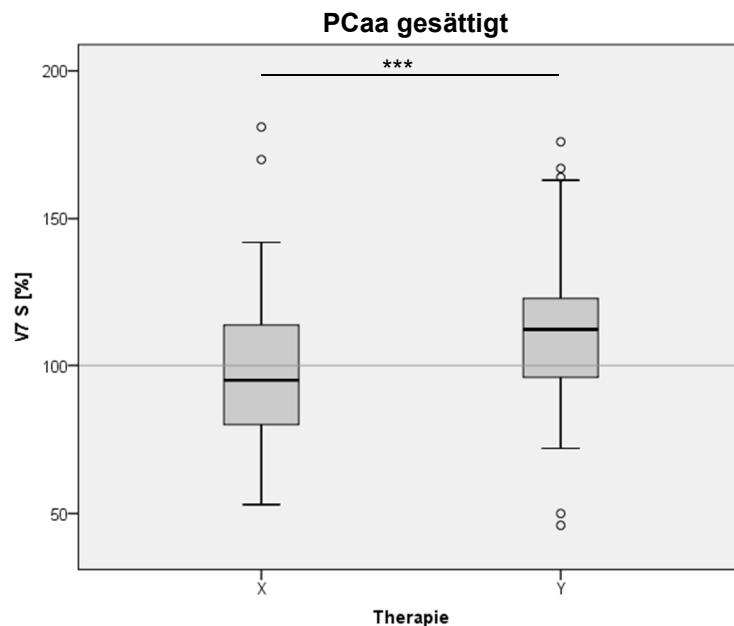


Abbildung 39: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts der gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 95,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,53%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 112,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,26%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts der gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,481$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

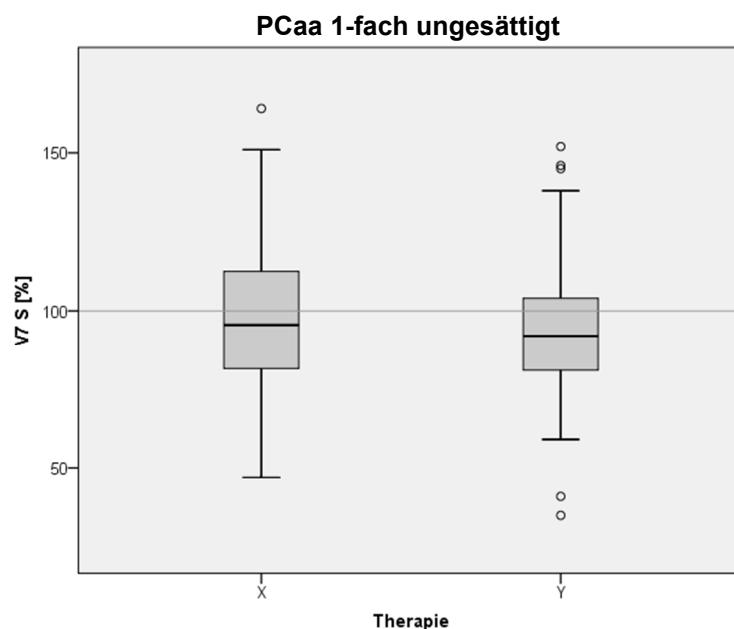


Abbildung 40: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller einfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt der einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,45%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,227$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,92%, hier zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts der einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p=0,002$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,338$).

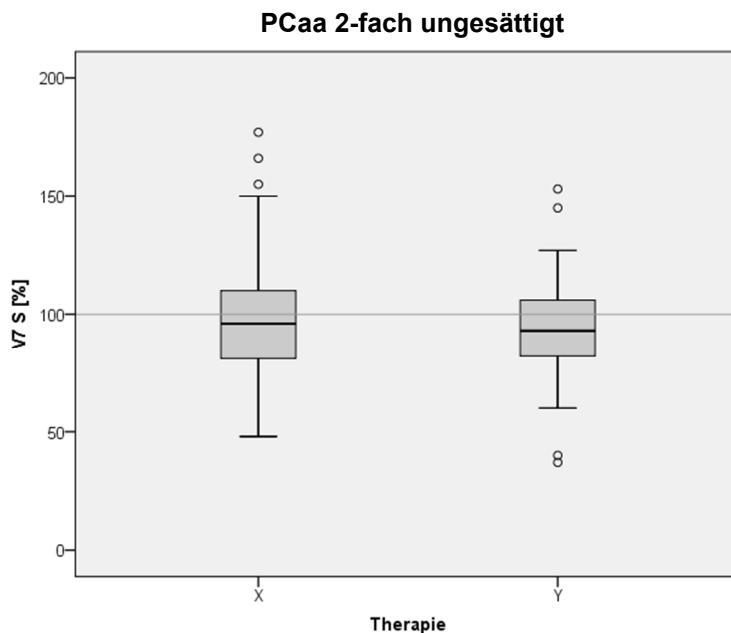


Abbildung 41: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller zweifach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts der zweifach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag bei 96% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,26%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,94%. Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts der zweifach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,289$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,109$).

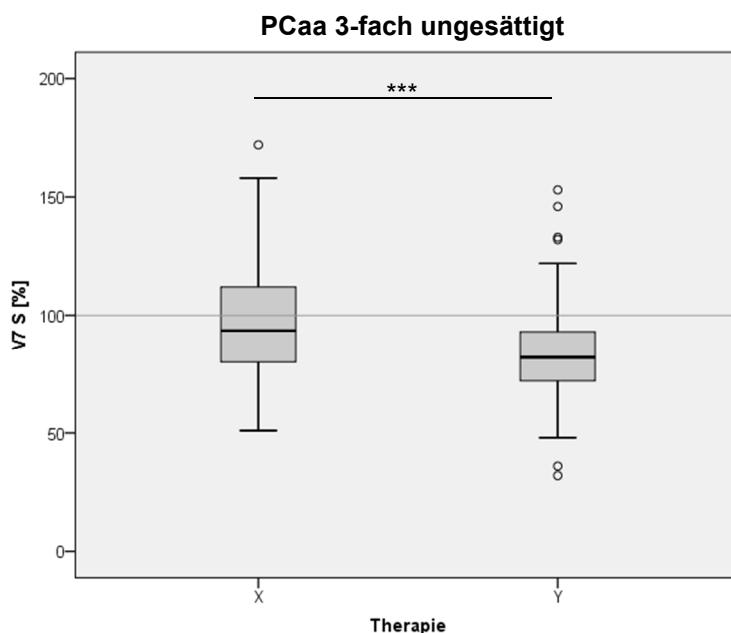
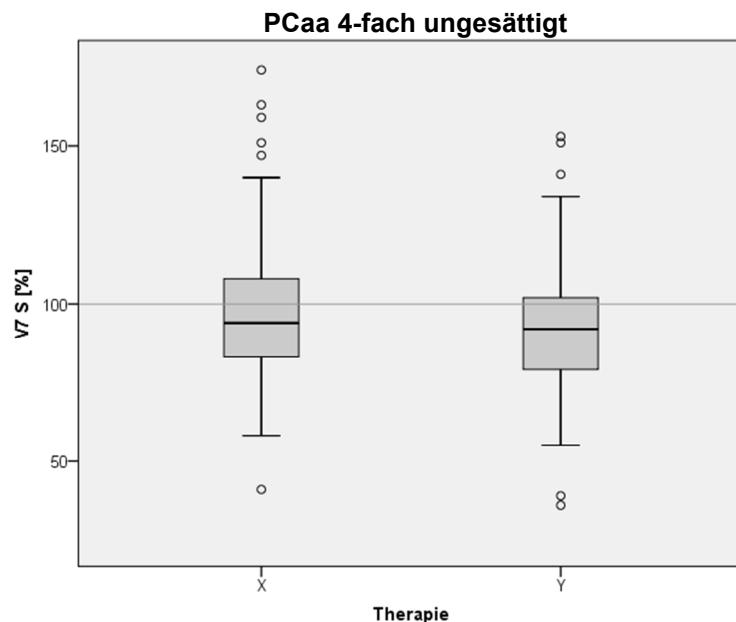


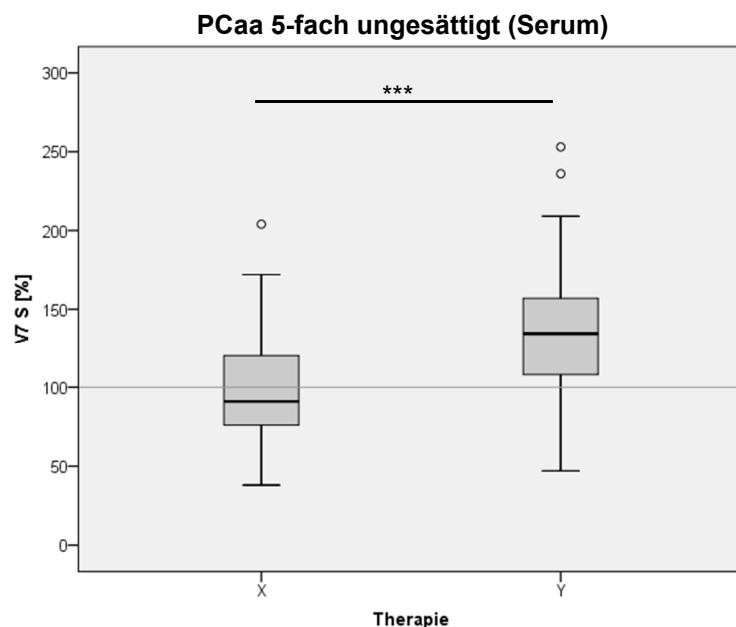
Abbildung 42: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller dreifach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts der dreifach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 94% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,38%. Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 82% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,93%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts der dreifach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,173$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) nachgewiesen.

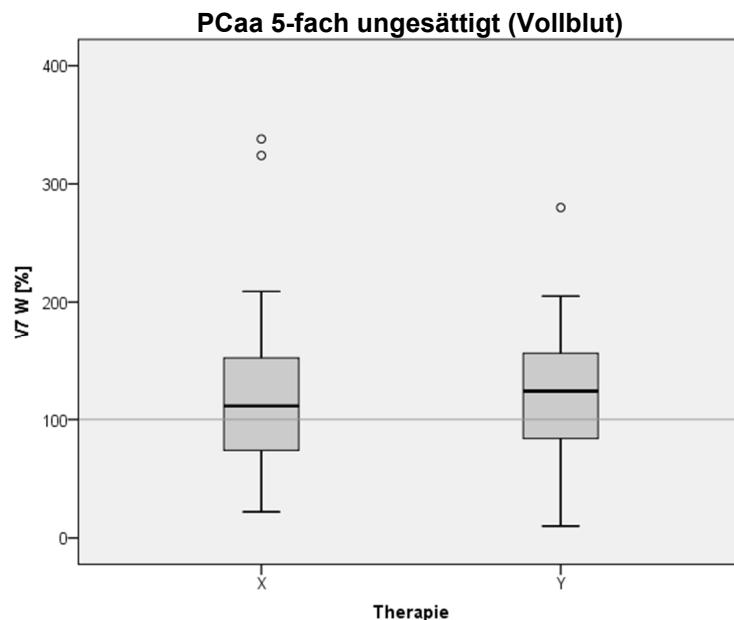


In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts der vierfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 94% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,26%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 82% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,08%. Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,023$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) wurde ein signifikanter Abfall des Gehalts der vierfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine nachgewiesen, der Vergleich der beiden Therapien zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,321$).

Abbildung 44: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller fünffach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

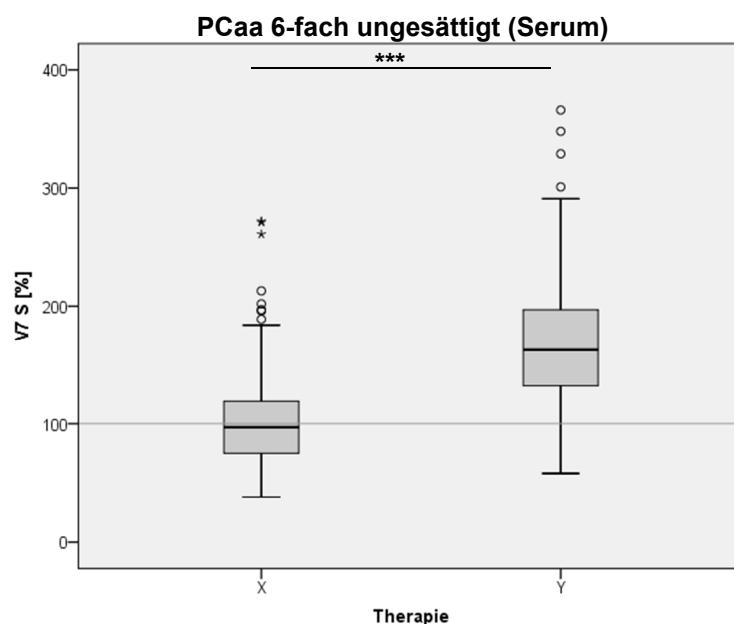


In den Serumproben lag der Median des Gehalts der fünffach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 92,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 3,37%, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ($p=0,415$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 134,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,76%, es zeigte sich hier ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts der fünffach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) beobachtet.

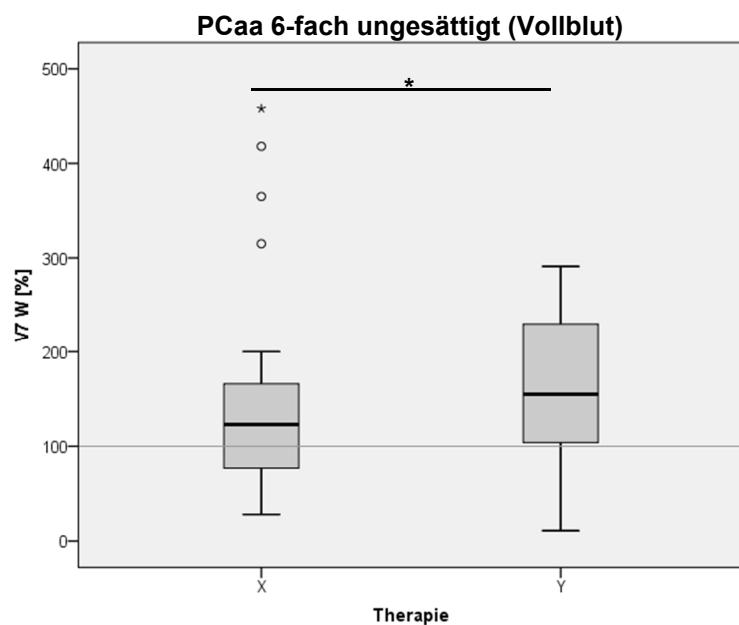


Der Gehalt der fünffach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag in den Vollblutproben nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 116% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 11,82%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 130,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 10,34%. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts der fünffach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p=0,011$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo wurde dies nicht beobachtet ($p=0,154$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,324$).

Abbildung 45: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller sechsfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

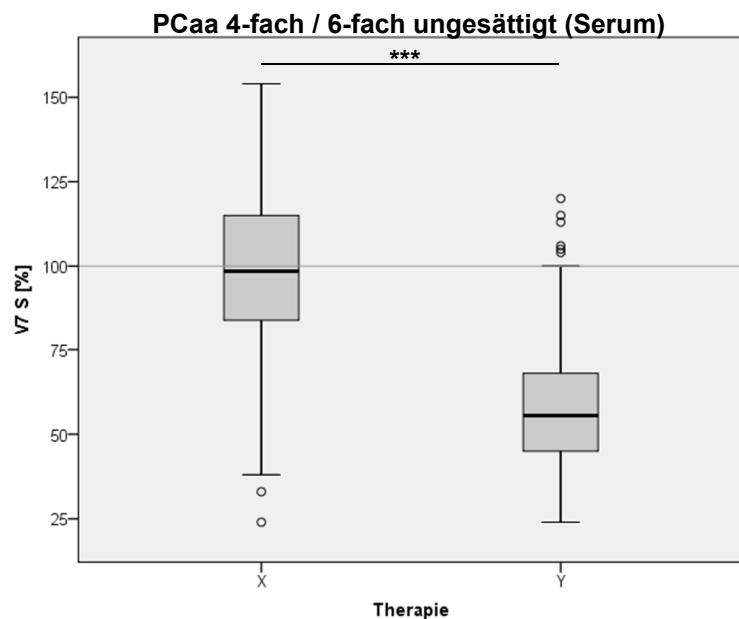


Der Median des Gehalts der sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Serumproben bei 97,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,57%, eine signifikante Veränderung wurde nicht beobachtet ($p=0,995$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 162,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,7%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts der sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$). Nach 24 Monaten zeigte auch der Vergleich der beiden Therapien einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

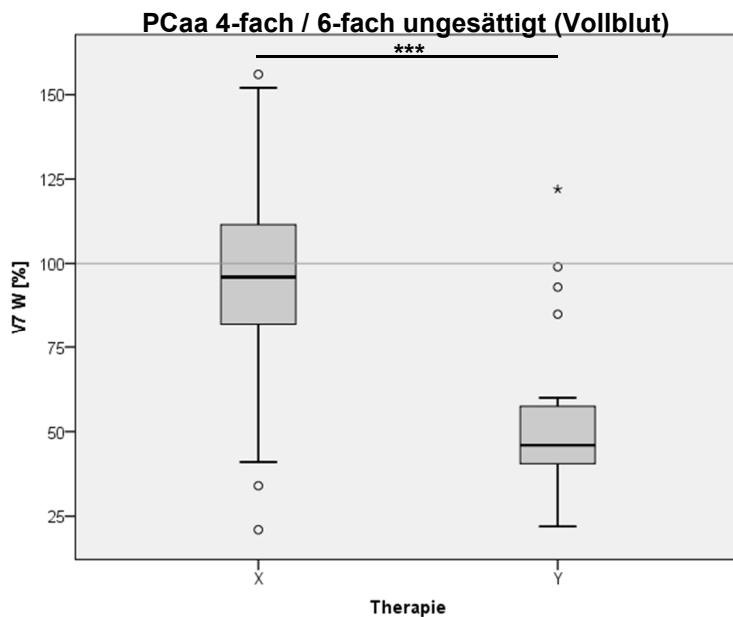


In den Vollblutproben lag in der Placebo-Gruppe (X) der Median des Gehalts der 6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 123% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 17,17%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 167,5% mit einer Standardabweichung von 14,41%. Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,031$) und nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts der 6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine, ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,01$).

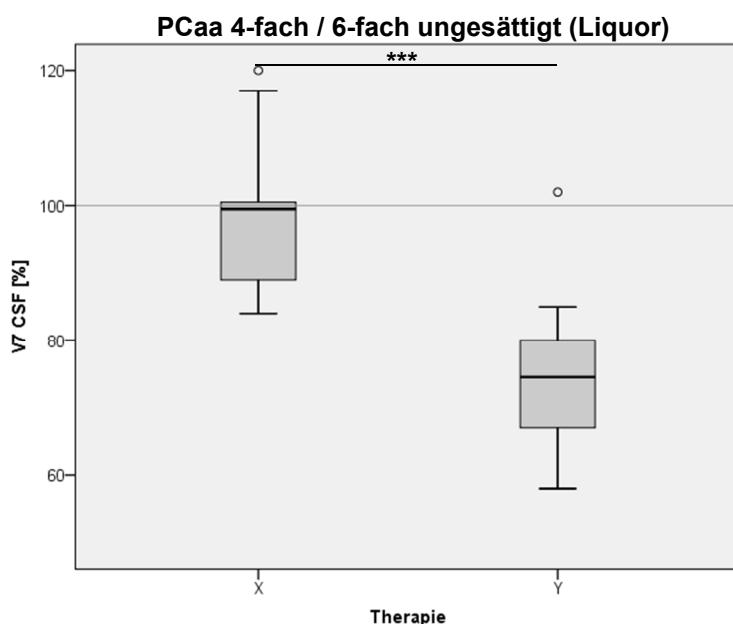
Abbildung 46: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller vierfach und aller sechsfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine nach Therapie mit Placebo (X) bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,83%, es zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,803$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 55,5% mit einer Standardabweichung von 2,04%, hier wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$) beobachtet. Auch der Vergleich der beiden Therapien zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine in den Vollblutproben bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,57%, eine Signifikanz war nicht nachweisbar ($p=0,555$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 46% mit einer Standardabweichung von 3,81%, es wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn beobachtet. Nach 24 Monaten wurde wiederum ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) der beiden Therapien beobachtet.



In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine in den Liquorproben bei 99,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,31%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,635$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 74,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,07%. Auch in den Liquorproben zeigte sich in der Fortasyn-Gruppe ein signifikanter Abfall des Gehalts des Quotienten der vierfach und sechsfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p=0,001$), weiterhin zeigte im Vergleich der beiden Therapien ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$).

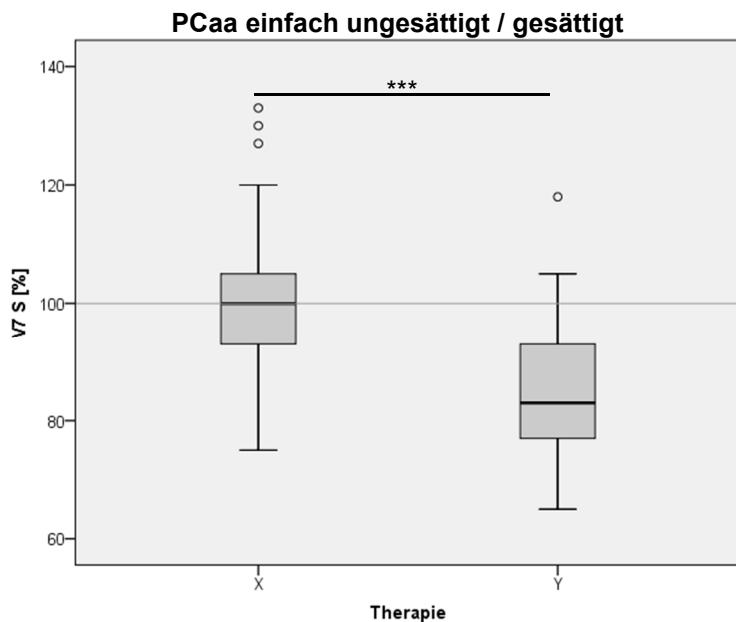
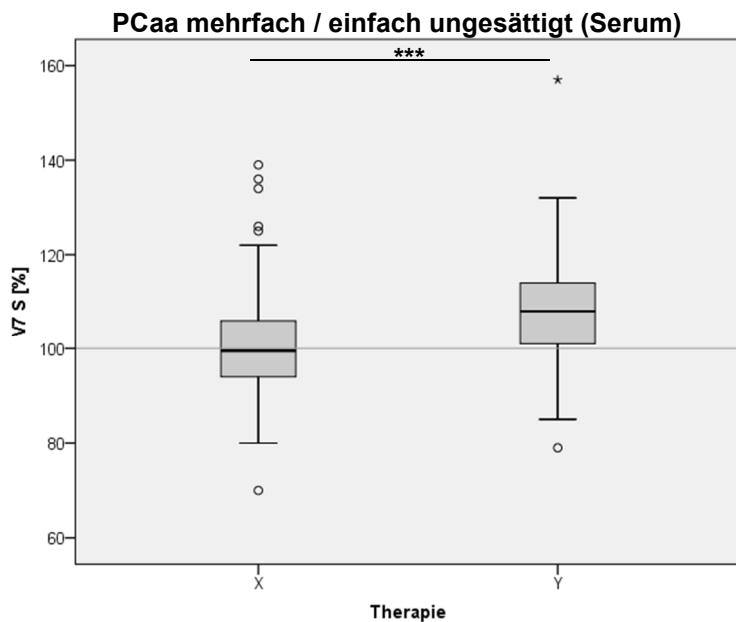


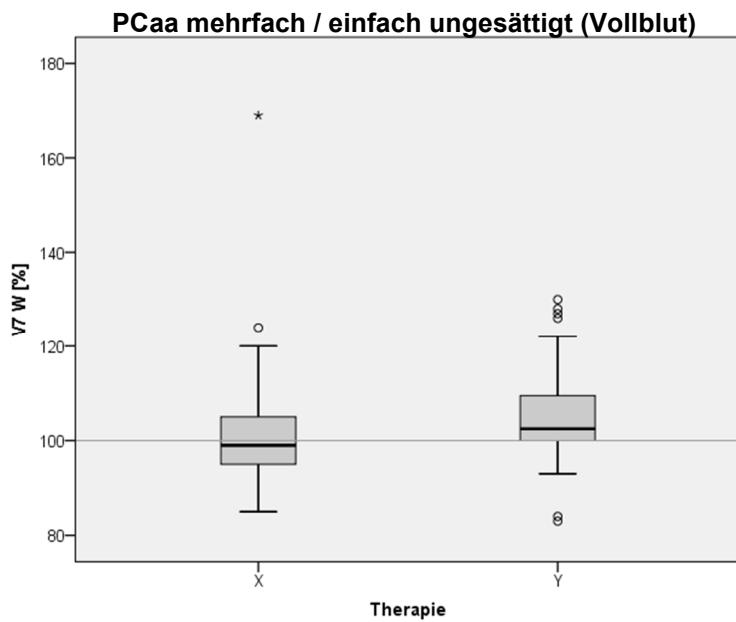
Abbildung 47: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller einfach ungesättigter und aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben.

Der Median des Gehalts des Quotienten der einfach ungesättigten und der gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,15%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,67$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 83% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 0,98%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 48: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller mehrfach- und aller einfach ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts des Quotienten der mehrfach- und einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine in den Serumproben bei 99,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,13%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p=0,988$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,13%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts des Quotienten der mehrfach- und einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$). Nach 24 Monaten erbrachte der Vergleich der beiden Therapien ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts des Quotienten der mehrfach- und einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine bei 99% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 1,4%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,871$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 102,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,03%, auch hier zeigte sich, ein signifikanter Anstieg des Gehalts des Quotienten der mehrfach und einfach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p=0,014$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,065$).

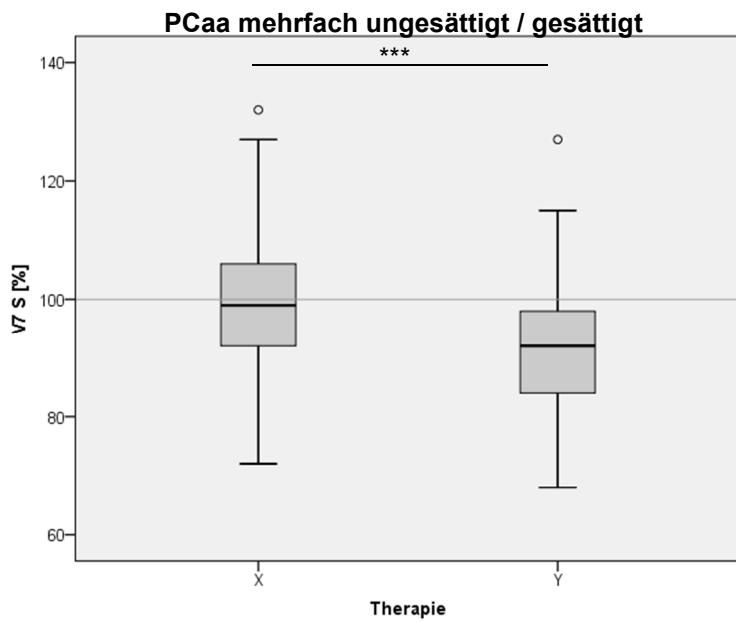


Abbildung 49: Quantitative Bestimmung des Quotienten aller mehrfach ungesättigter und aller gesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben.

Der Gehalt des Quotienten der mehrfach ungesättigten und der gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine lag in der Placebo-Gruppe (X) im Median bei 99% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 11,51%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 10,31%. In der Fortasyn-Gruppe wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts des Quotienten der mehrfach ungesättigten und der gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine ($p<0,001$) nachgewiese, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,613$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$).

Tabelle 21: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt gesättigter und ungesättigter Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben

PCaa (Sät.): Sättigungsgrad der Diacyl-Phosphatidylcholine, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

PCaa (Sät.)	Δ Placebo (%) (StabW) (Sign.)	Δ Fortasyn (%) (StabW) (Sign.)	Unterschied der Therapien (Sign.)
gesättigt	95,5% (2,53%) (p=0,481)	112,5% (2,26%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
1-fach ungesättigt	97% (2,45%) (p=0,227)	93% (1,92%) (p=0,002)	Nicht signifikant (p=0,338)
2-fach ungesättigt	96% (2,26%) (p=0,289)	92% (1,94%) (p<0,001)	Nicht signifikant (p=0,109)
3-fach ungesättigt	94% (2,38%) (p=0,173)	82% (1,93%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
4-fach ungesättigt	94% (2,26%) (p=0,023)	82% (2,08%) (p<0,001)	Nicht signifikant (p=0,321)
5-fach ungesättigt	92,5% (3,37%) (p=0,415)	134,5% (3,76%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
6-fach ungesättigt	97,5% (4,57%) (p=0,995)	162,5% (5,7%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
4-fach / 6-fach Ungesättigt	98,5% (2,83%) (p=0,803)	55,5% (2,04%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
1-fach ungesättigt / Gesättigt	100% (1,15%) (p=0,67)	83% (0,98%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
Mehrfach ungesättigt / 1-fach ungesättigt	99,5% (1,13%) (p=0,988)	108% (1,13%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)
Mehrfach ungesättigt / gesättigt	99% (11,51%) (p=0,613)	92% (10,31%) (p<0,001)	Signifikant (p<0,001)

Phosphatidylcholine, als Untergruppe der Glycerophospholipide, stellen gemeinsam mit Sphingolipiden und Cholesterin die wichtigsten Membranlipide dar. Neben Lipiden bestehen biologische Membranen zusätzlich aus glykolierten Proteinen. Sie besitzen insbesondere eine Barrierefunktion, erlauben jedoch gleichzeitig einen kontrollierten Stoffaustausch. Wird die Membran einer Zelle zerstört, so kommt es zu einem ungehinderten Eintritt toxischer Substanzen, was letztlich zum Untergang der Zelle führen kann.

Dieser Pathomechanismus liegt der Alzheimer Krankheit zugrunde. Durch Ablagerungen von A β und hyperphosphoryliertem Tau werden neurotoxische Prozesse ausgelöst, die zu einer Störung der Membranintegrität führen, wodurch es zum Untergang von Neuronen und Axonen und konsekutiv zu einer dementiellen Symptomatik kommt.

Durch Neubildung neuronaler Membranen könnte somit das Fortschreiten von AD verhindert werden. Da Phospholipide, wie Phosphatidylcholine, die wichtigsten Bestandteile menschlicher Zellmembranen darstellen, ist eine Zunahme der Membransynthese bei einem gesteigerten Angebot von Phosphatidylcholin denkbar.

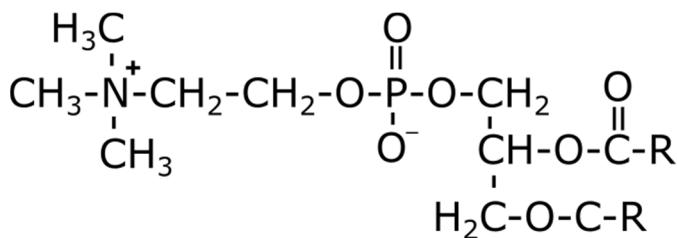
5.1.2 Auswirkung auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen

Plasmalogene zählen zu der Gruppe der Etherlipide. Wie Phosphatidylcholine bestehen auch sie aus Glycerin, einer Phosphatgruppe und zwei (meist ungesättigten) Fettsäuren. Bei den Plasmalogenen ist jedoch eine der beiden Fettsäuren nicht über eine Ester- sondern mittels Ether-Bindung mit dem endständigen C-Atom des Glycerins verbunden.

Plasmalogene stellen einen Großteil der Phospholipide innerhalb menschlicher Zellmembranen dar, insbesondere in Myelinscheiden des Nervensystems und in Herzmuskelzellen.

Abbildung 50: Summenformel der Phosphatidylcholin-Plasmalogene

Nach Dule Reihe Biochemie, 3. Auflage



Anhand folgender Boxplots ist nun die Veränderung des Gesamtgehalts verschiedener Phosphatidylcholin-Plasmalogene nach vorangegangener Therapie mit Fortasyn respektive Placebo dargestellt.

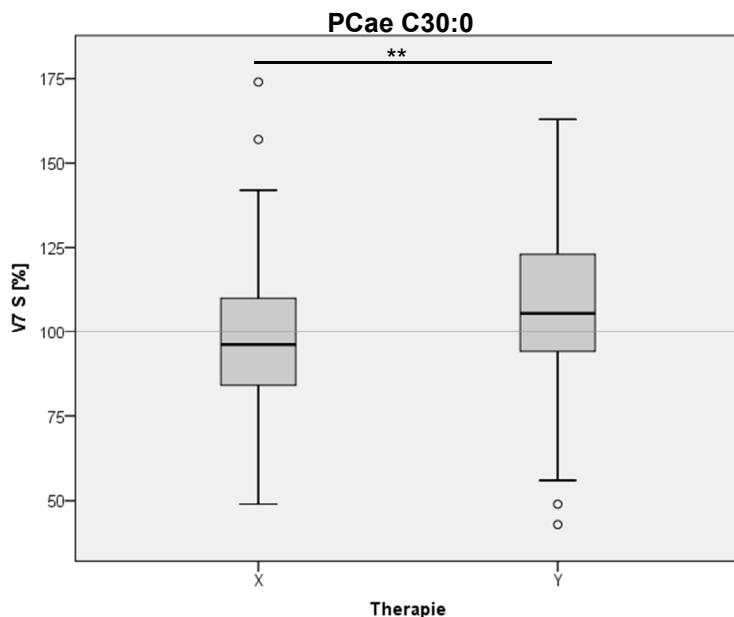
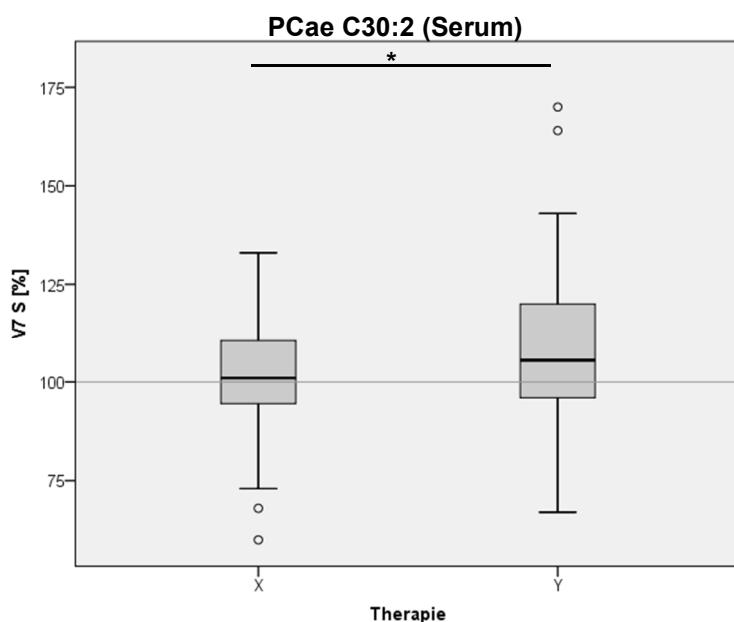


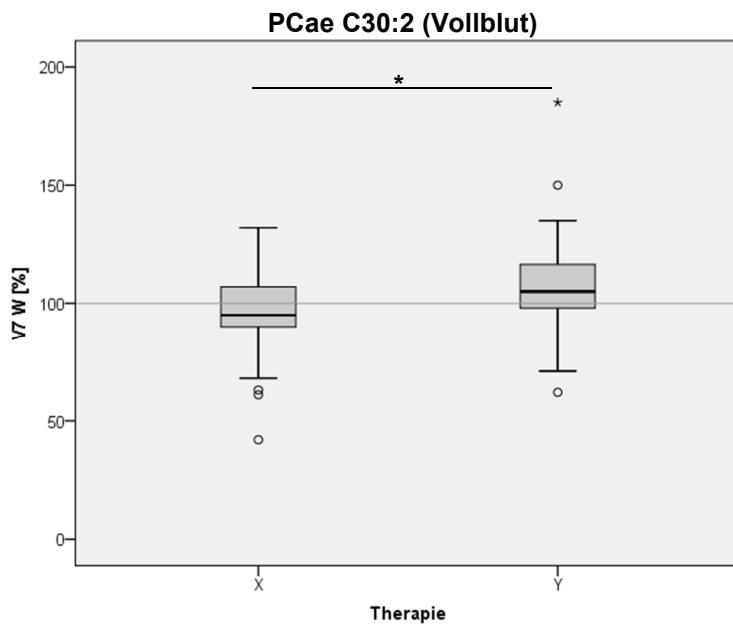
Abbildung 51: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:0 lag bei 96% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,08%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,342$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,47%, hier wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:0 ($p=0,003$) nachgewiese. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,007$).

Abbildung 52: Quantitative Bestimmung von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 in der Placebo-Gruppe (X) bei 101% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,34%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,78%. In der Fortasyn-Gruppe wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 ($p<0,001$) beobachtet, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,059$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,038$).



Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Vollblutproben bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,07%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,606$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,23%, übereinstimmend mit den Serumproben zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C30:2 ($p=0,041$). Auch im Vergleich der beiden Therapien wurde nach 24 Monaten ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,047$).

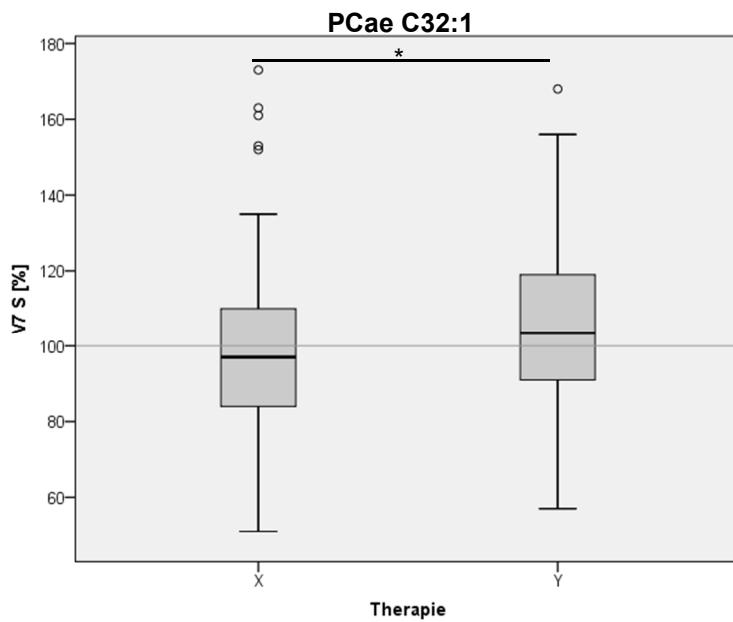
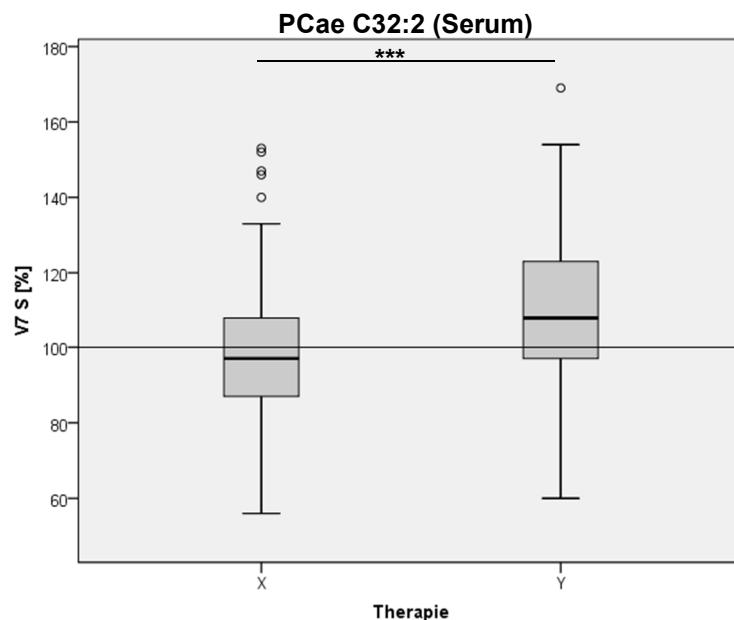


Abbildung 53: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:1 lag in der Placebo-Gruppe (X) im Median bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,25%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 103,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,23%.

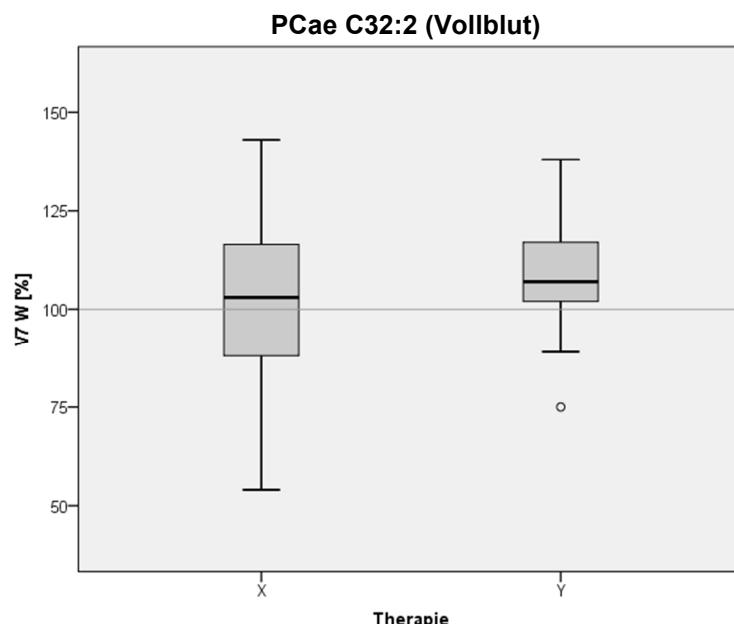
Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:1 ($p=0,053$), nach Therapie mit Placebo ein nicht-signifikanter Abfall ($p=0,305$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,044$).

Abbildung 54: Quantitative Bestimmung von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 nach Therapie mit Placebo bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,9%, in der Fortasyn-Gruppe bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,04%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 ($p<0,001$) nachgewiesen, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,369$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den beiden Gruppen nach 24 Monaten.



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 in den Vollblutproben bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,74%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,413$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,59%, hier wurde, in Übereinstimmung mit den Serumproben, ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C32:2 ($p=0,002$) beobachtet. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte in den Vollblutproben jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,175$).

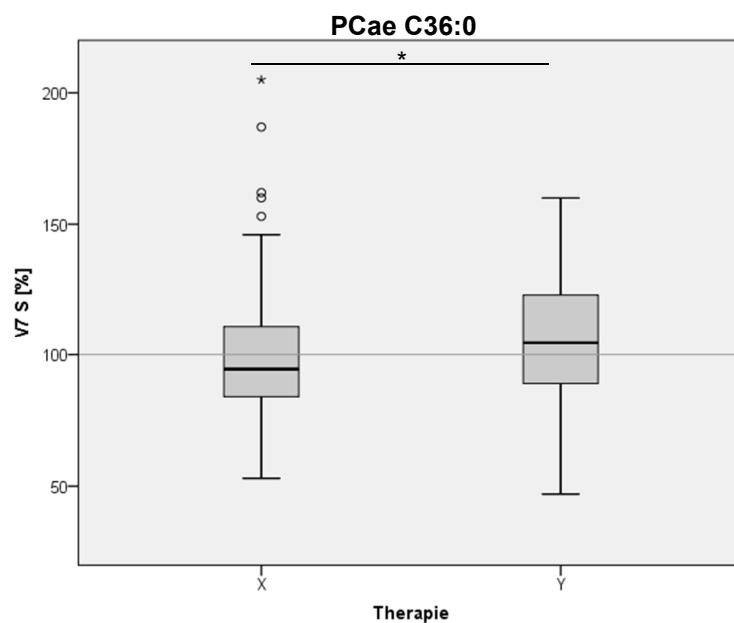


Abbildung 55: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:0 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,55%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 104,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,31%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:0 ($p=0,026$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,160$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,013$).

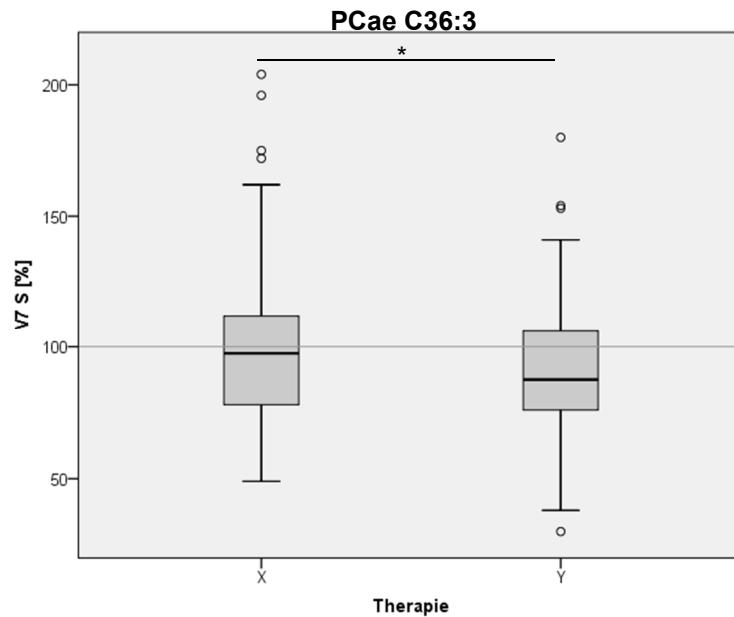


Abbildung 56: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:3 bei 97,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,9%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 87,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,54%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:3 ($p<0,001$) in der Fortasyn-Gruppe, nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,182$). Es zeigte sich auch im Vergleich der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$).

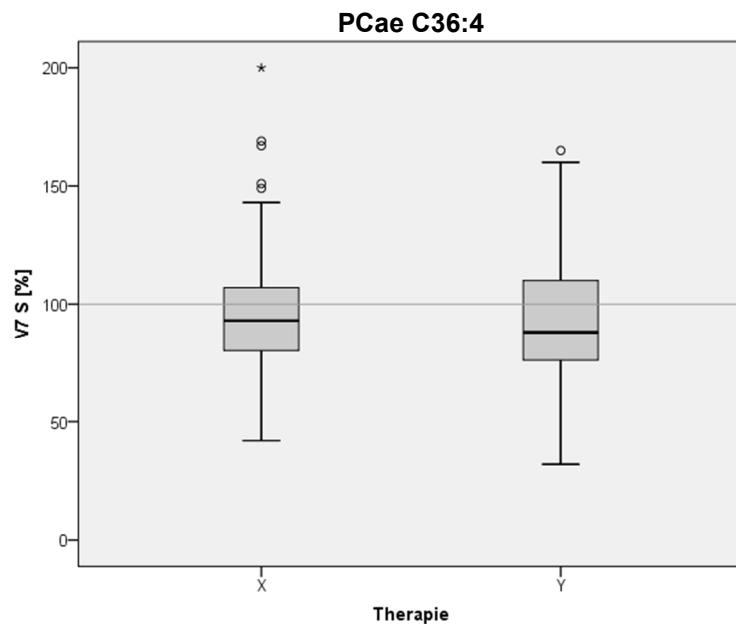


Abbildung 57: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:4 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 93% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo mit einer Standardabweichung von 2,61%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 88% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,58%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,009$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,002$) ein signifikanter Abfall des von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:4. Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,332$).

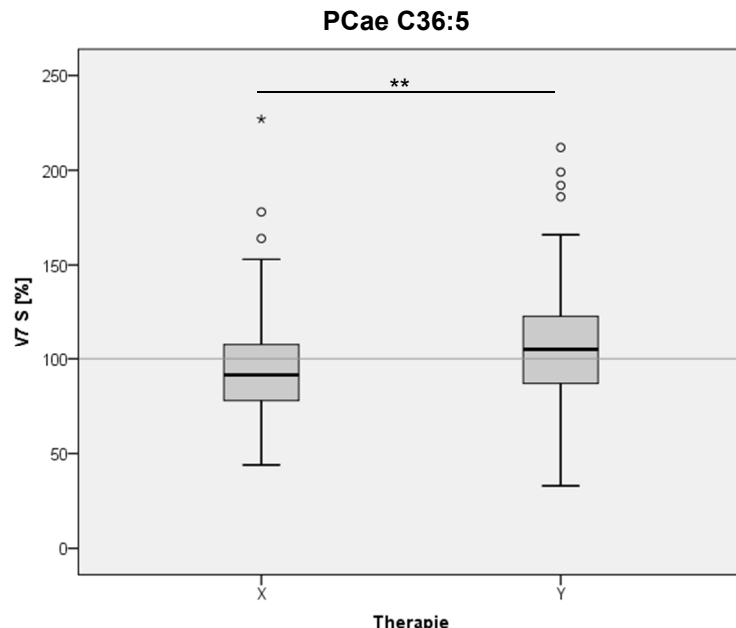
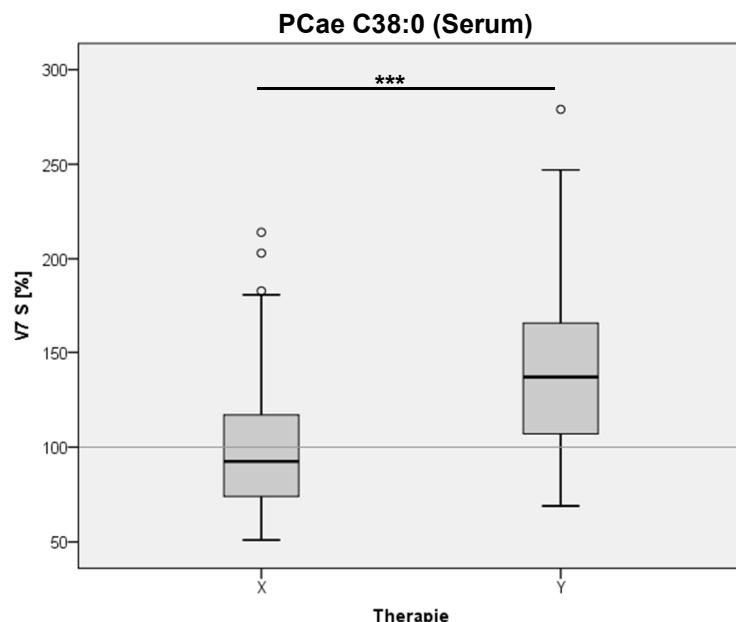


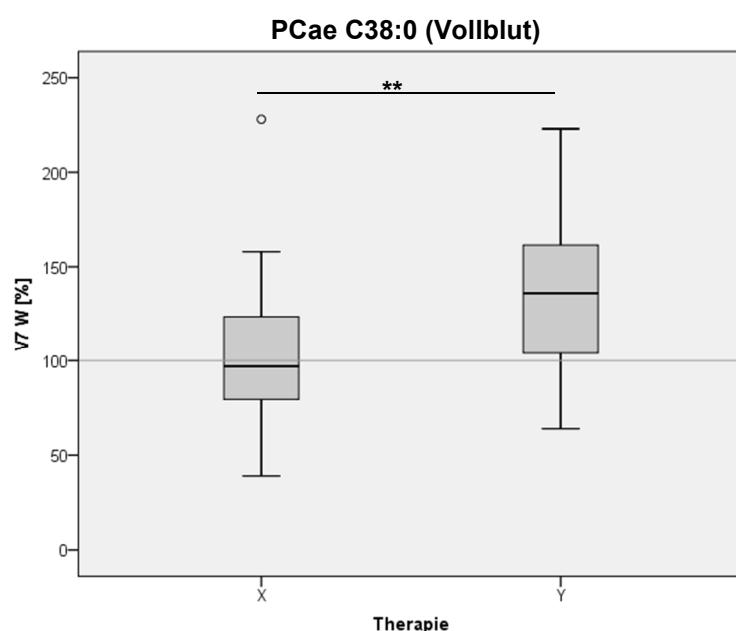
Abbildung 58: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:5 bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,85%, es zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C36:5 ($p=0,012$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,14%, hier wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,052$). Nach 24-monatiger Therapie wurde im Vergleich der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,002$).

Abbildung 59: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 in der Placebo-Gruppe (X) bei 92,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,53%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 137% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,18%. In der Fortasyn-Gruppe wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 beobachtet ($p<0,001$), nach 24-monatiger Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,44$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($p<0,001$).



Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Vollblutproben im Median bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,41%, die Veränderung zeigte sich nicht-signifikant ($p=0,993$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 137,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 7,31%, es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:0 beobachtet ($p<0,001$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen nach 24 Monaten ($p=0,001$).

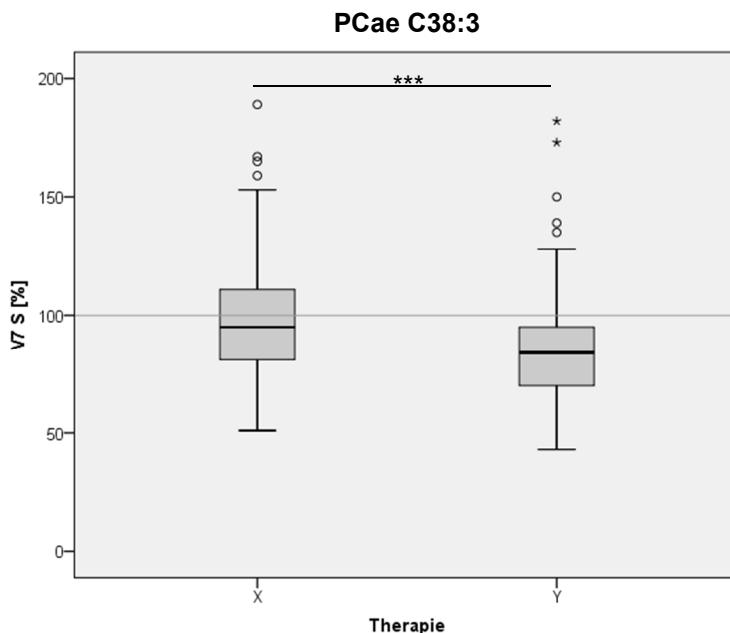


Abbildung 60: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:3 bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,43%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 84% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,33%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:3 nach Therapie mit Fortasyn ($p < 0,001$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p = 0,099$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p < 0,001$).

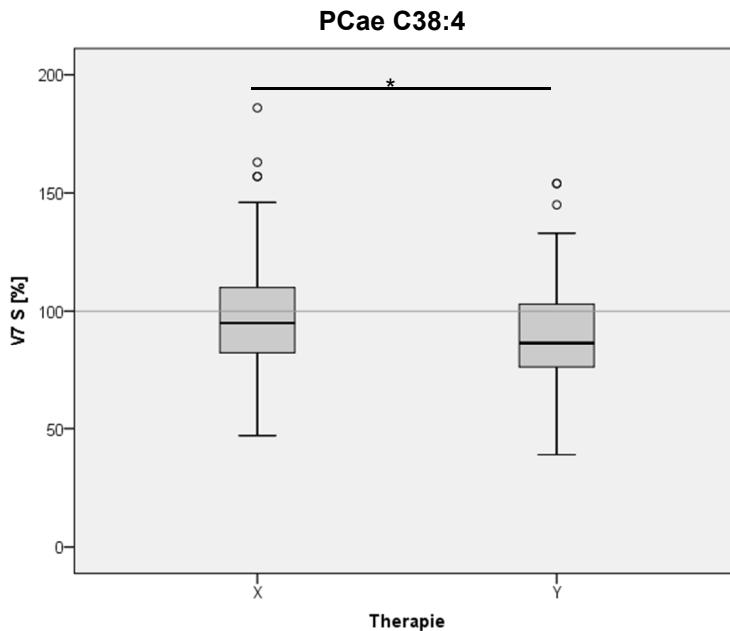
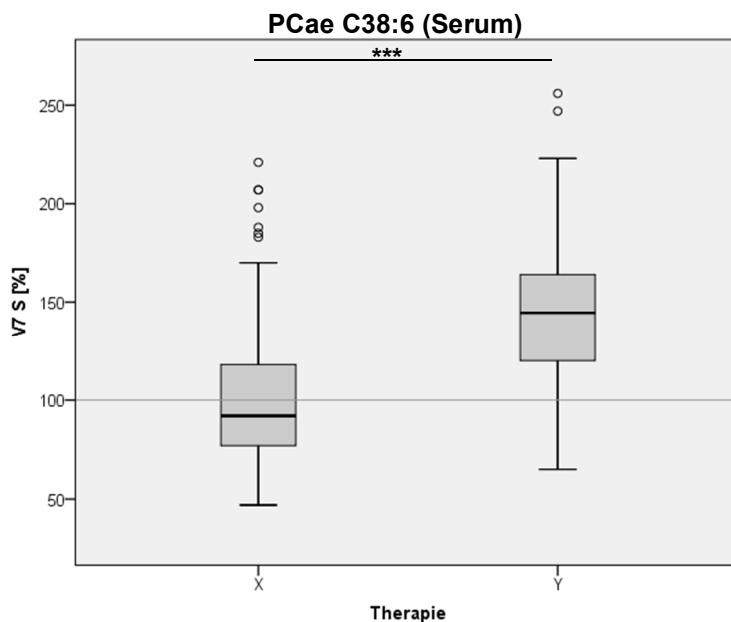


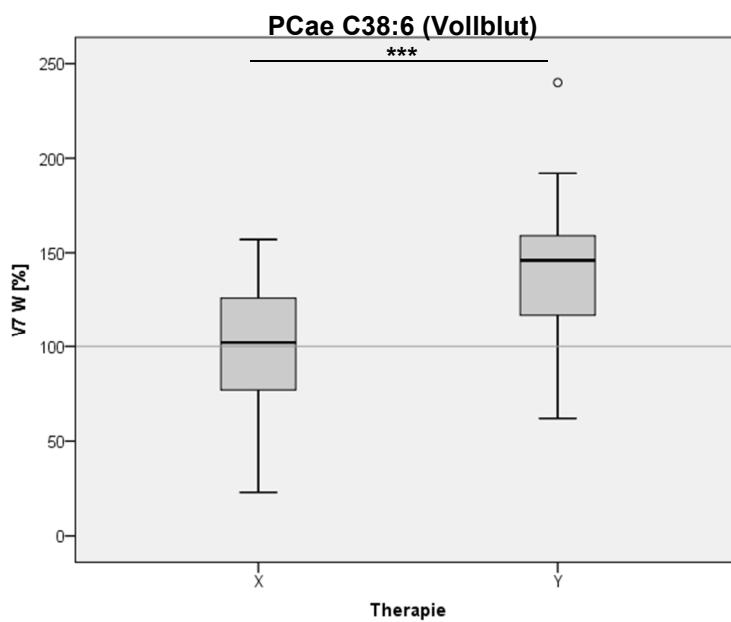
Abbildung 61: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:4 lag nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,38%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p = 0,076$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 86,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,12%, hier wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:4 nachgewiesen ($p < 0,001$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Therapien ($p = 0,023$).

Abbildung 62: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

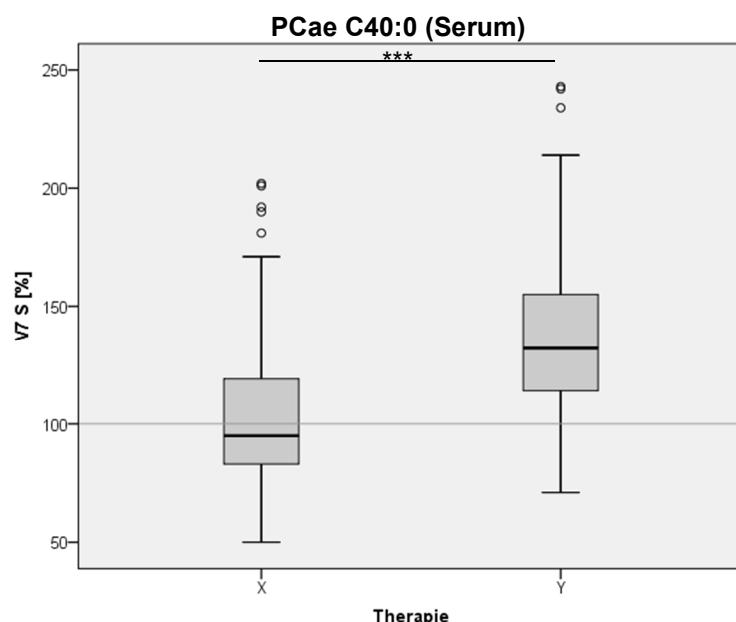


In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 in der Placebo-Gruppe (X) bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,71%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 144,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,93%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,481$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



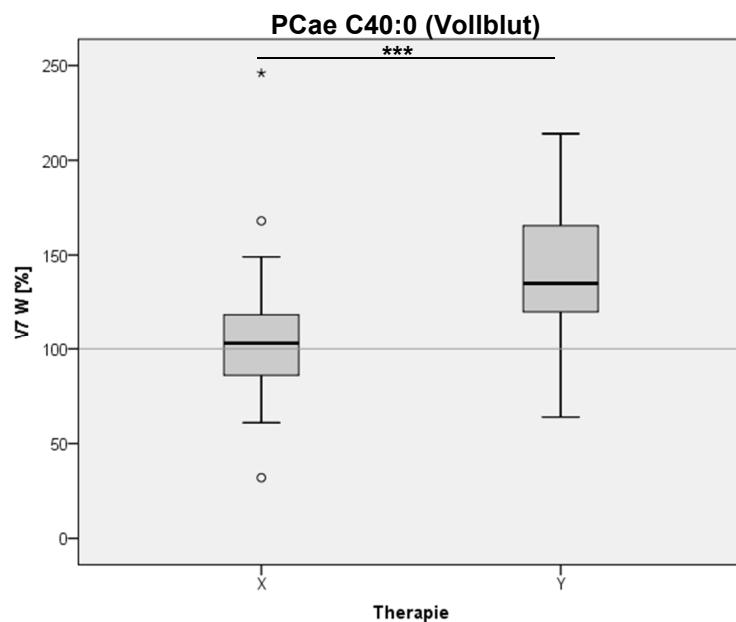
Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 in den Vollblutproben bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,44%, es konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ($p=0,706$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 147,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,43%. Wie auch in den Serumproben wurde in den Vollblutproben ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C38:6 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn beobachtet, auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 63: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 lag nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,34%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 132% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,62%.

In der Fortasyn-Gruppe konnte ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 nachgewiesen werden ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,649$). Nach 24-monatiger Therapie wurde ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen beobachtet ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 in der Placebo-Gruppe (X) bei 103% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo mit einer Standardabweichung von 6,22%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 136,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,89%.

In Übereinstimmung mit den Serumproben wurde nach Therapie mit Fortasyn ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:0 beobachtet ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,277$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$).

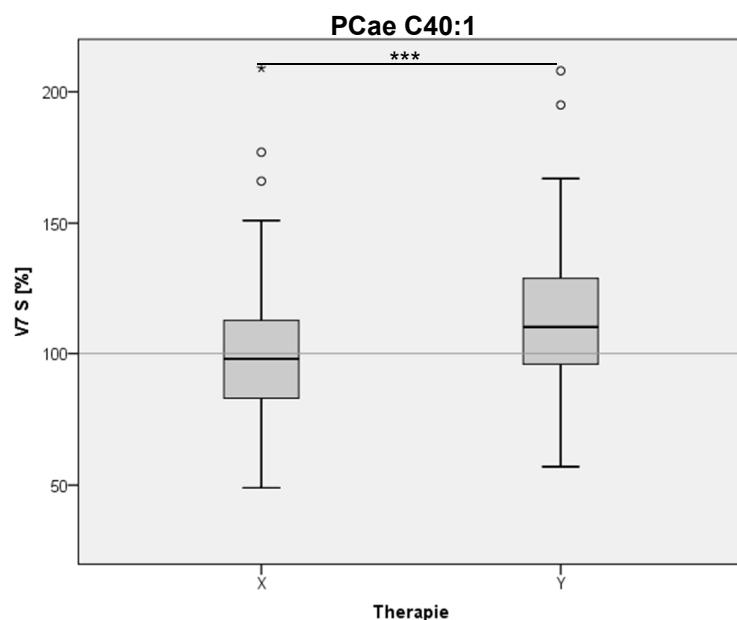


Abbildung 64: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:1 bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,57%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 110,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,67%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:1 in der Fortasyn-Gruppe ($p < 0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p = 0,521$). Nach 24-monatiger Therapie wurde ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen beobachtet ($p < 0,001$).

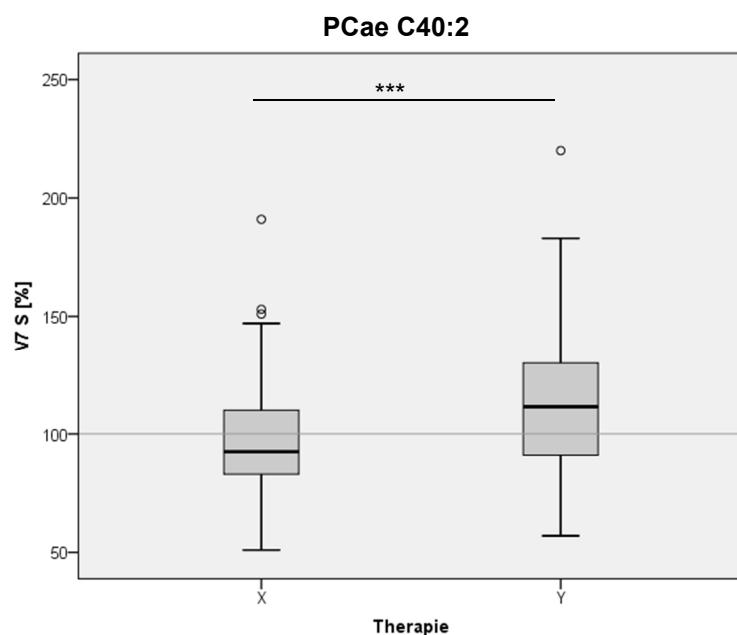


Abbildung 65: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:2 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 92,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,3%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p = 0,05$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 111,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,89%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:2 ($p < 0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

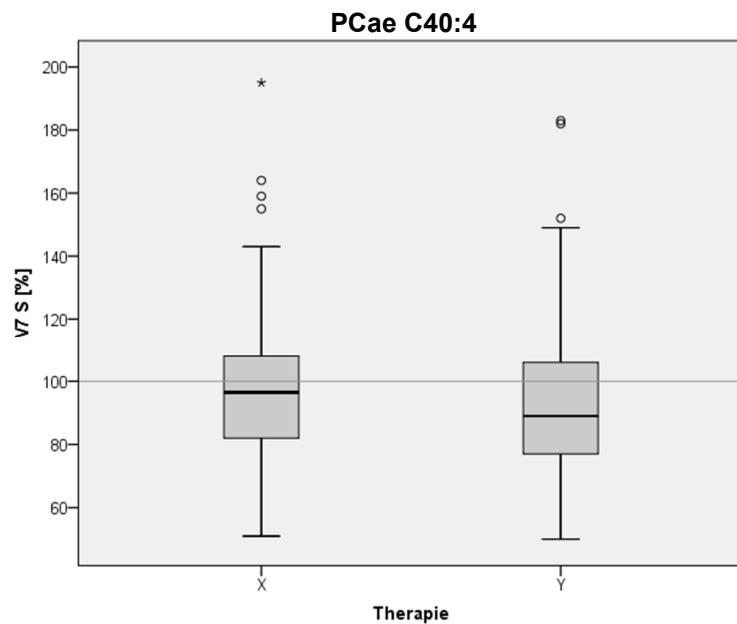
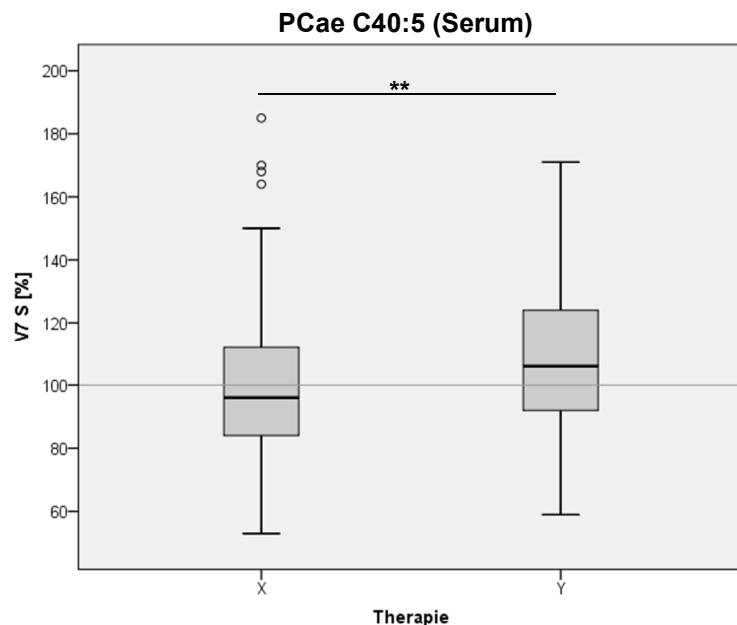


Abbildung 66: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

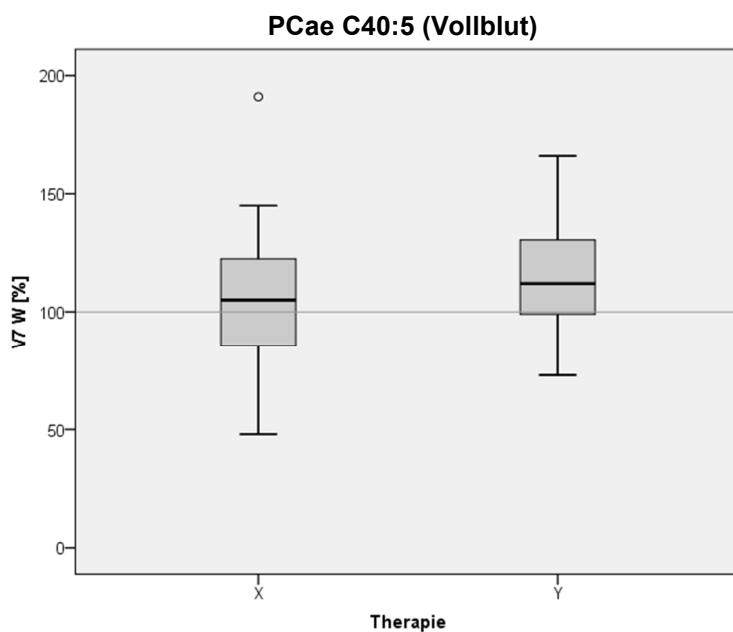
Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:4 lag nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,39%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 89% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,42%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:4 beobachtet ($p<0,001$), in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,083$). Nach 24-monatiger Therapie wurde kein signifikanter Unterschied der Gruppen nachgewiesen ($p=0,056$).

Abbildung 67: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:5 in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben mittels Massenspektrometrie.

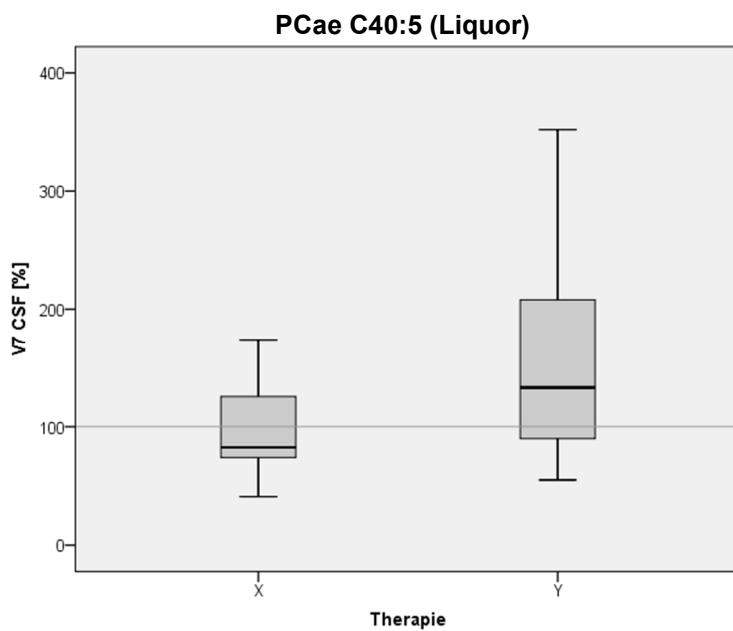


In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:5 bei 96% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,44%, eine signifikante Veränderung konnte nicht erreicht werden ($p=0,259$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,55%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:5 ($p=0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$).



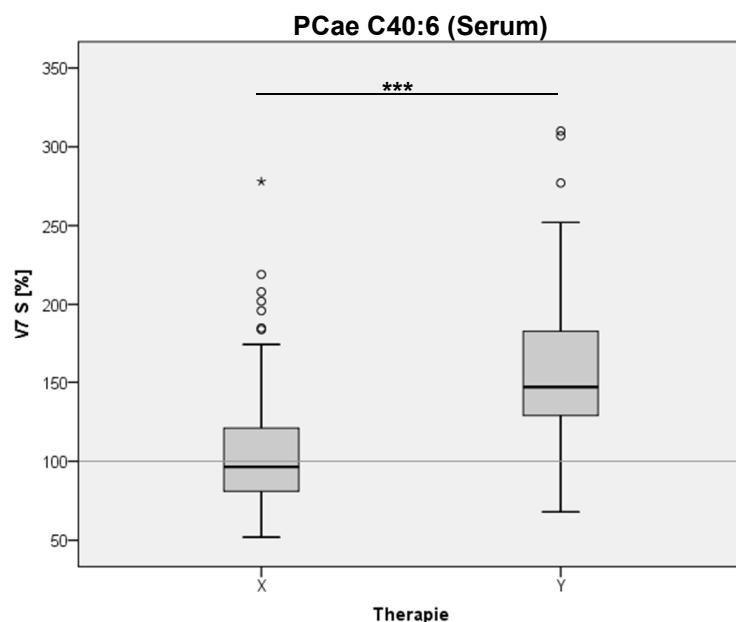
Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C40:5 lag in der Placebo-Gruppe (X) im Median bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,04%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 112,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,43%.

In der Fortasyn-Gruppe wurde übereinstimmend mit den Serumproben ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C40:5 beobachtet ($p=0,002$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,394$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten ($p=0,074$).



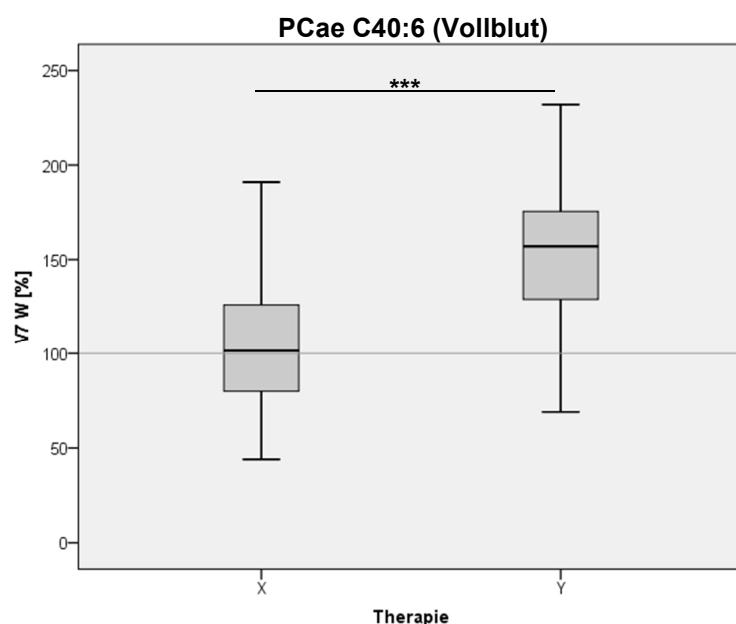
In den Liquorproben lag der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C40:5 nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 82,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 12,19%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,638$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 133% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 22,94%, es zeigte sich wie in den Serum- und Vollblutproben ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C40:5 ($p=0,035$). Es wurde wiederum kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen nachgewiesen ($p=0,053$).

Abbildung 68: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Serumproben bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,86%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 147% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,69%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,904$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 in der Placebo-Gruppe (X) bei 102% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,32%, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ($p=0,417$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 158,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,92%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C40:6 ($p<0,001$). In Übereinstimmung mit den Serumproben erbrachte auch hier der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

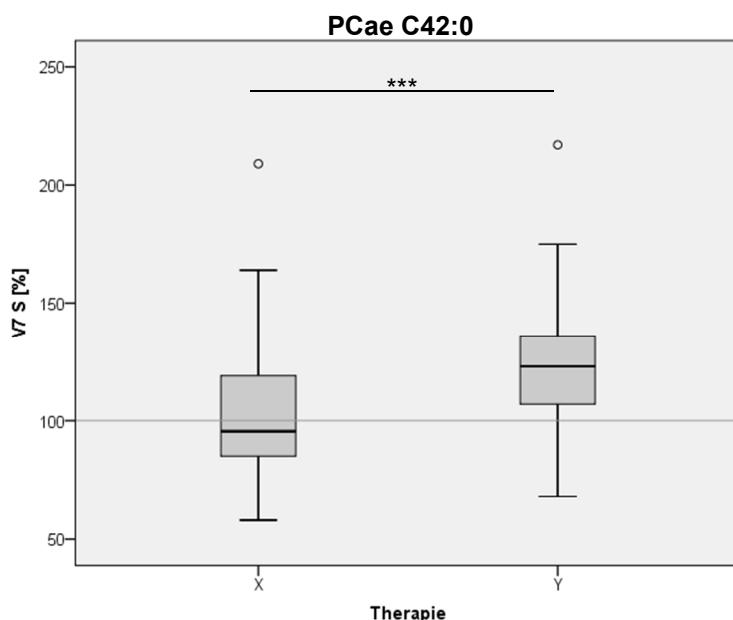


Abbildung 69: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:0 bei 95,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,55%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 123% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,5%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:0 nach Therapie mit Fortasyn ($p < 0,001$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p = 0,663$). Nach 24 Monaten zeigte der Vergleich der beiden Gruppen einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

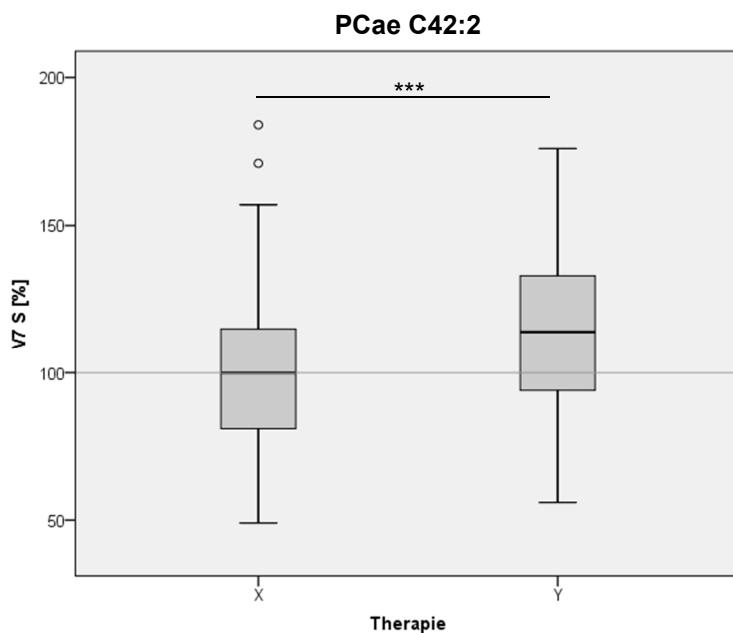
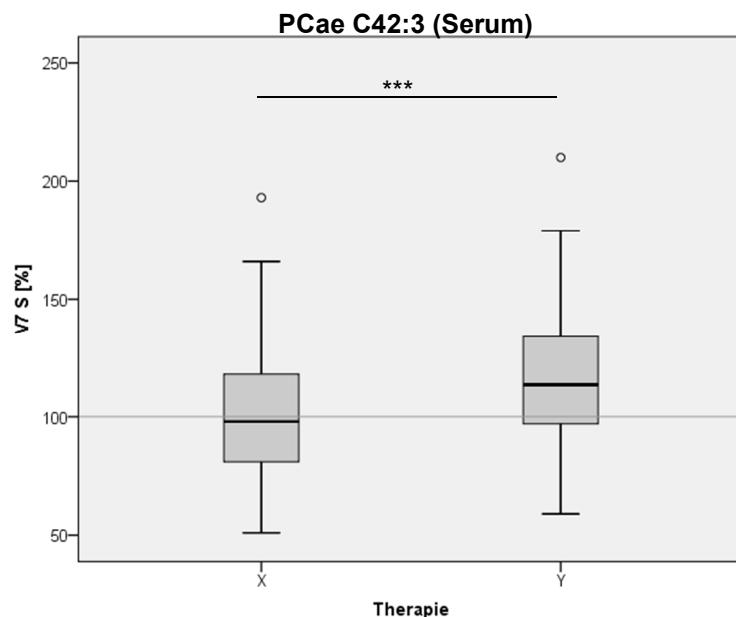


Abbildung 70: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

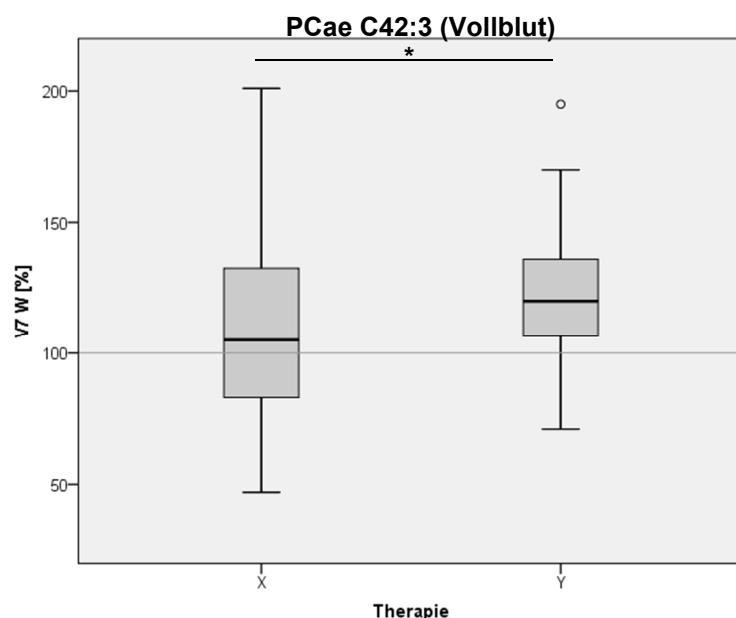
Der Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:2 lag im Median in der Placebo-Gruppe (X) bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,52%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p = 0,572$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 114% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,6%, hier wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:2 beobachtet ($p < 0,001$). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Abbildung 71: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



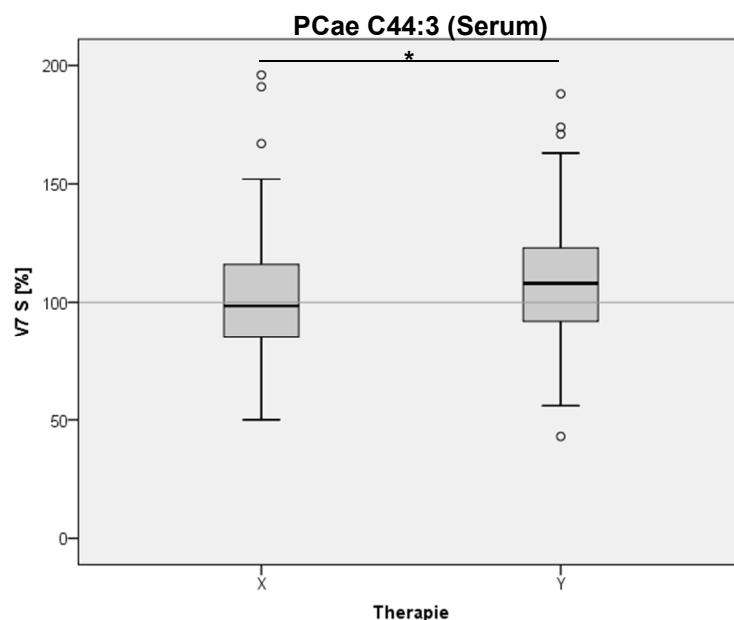
In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 bei 98% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,62%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 113,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,93%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,995$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

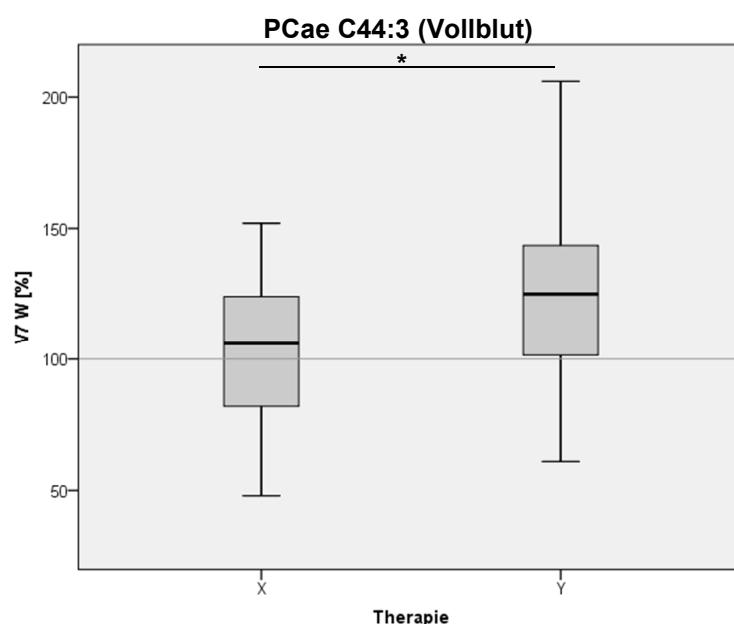


Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 lag in der Placebo-Gruppe (X) in den Vollblutproben bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,51%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,134$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 120% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,08%, es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C42:3 beobachtet ($p<0,001$). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich wie in den Serumproben ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$).

Abbildung 72: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 in den Serumproben bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,66%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,71%. Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 erreicht ($p=0,001$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung gezeigt ($p=0,868$). Es wurde ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Therapien nachgewiesen ($p=0,027$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 in der Placebo-Gruppe (X) bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,46%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,132$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 127,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,02%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:3 ($p<0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,024$).

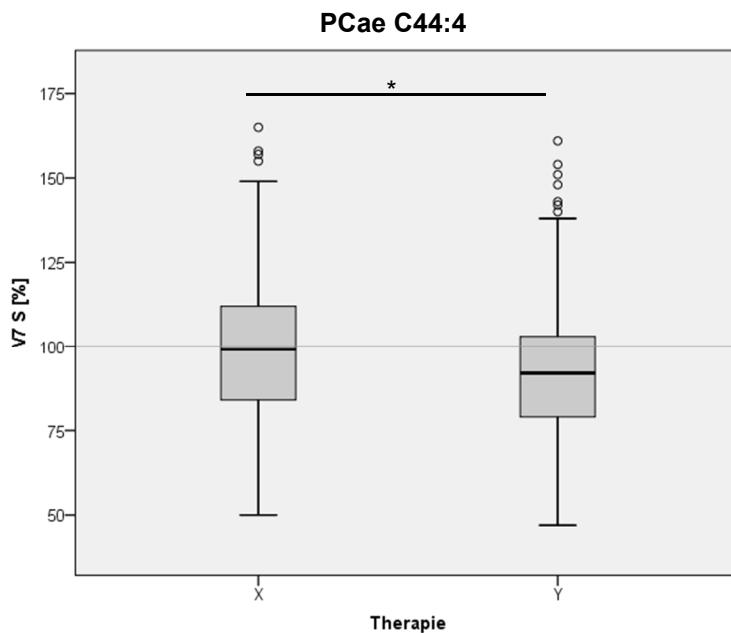
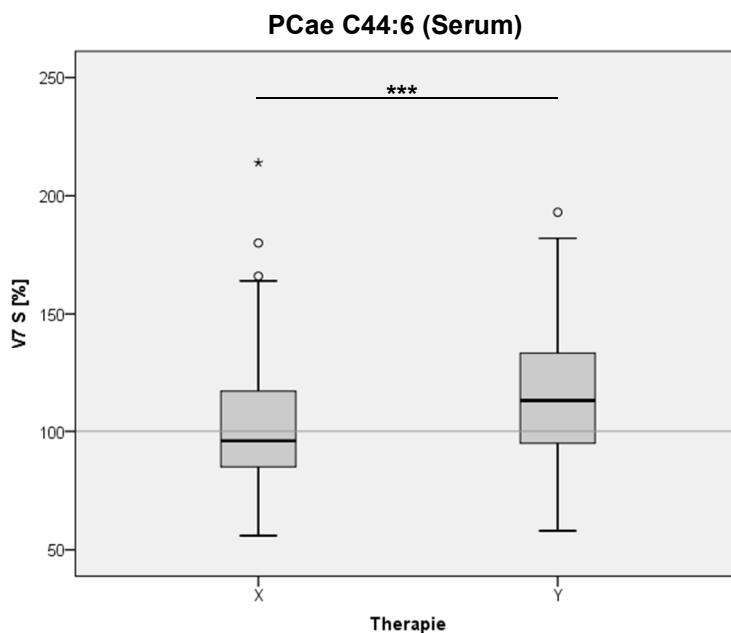


Abbildung 73: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

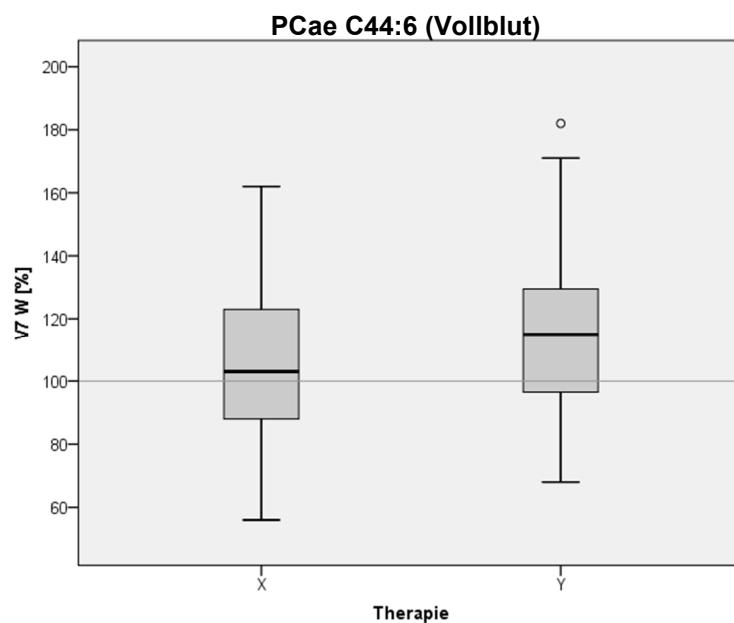
Der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:4 lag bei 99% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,24%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,23%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:4 ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,537$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$).

Abbildung 74: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:6 in der Placebo-Gruppe (X) bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,73%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,843$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 113% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,81%, hier wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogen C44:6 beobachtet ($p<0,001$). Der Vergleich der beiden Gruppen erbrachte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C44:6 in den Vollblutproben bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,52%, es konnte keine signifikante Veränderung erreicht werden ($p=0,112$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 115,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,71%. Wie in den Serumproben zeigte sich auch hier nach Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen C44:6 ($p=0,005$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,4$).

Tabelle 22: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben

PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogen, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

PCae	Δ Placebo (%)		Δ Fortasyn (%)	Placebo vs. Fortasyn (Sign.)
	(StabW)	(Sign.)		
	Anteil an Gesamt-PCae	Anteil an Gesamt-PCae		
C30:0	96% (2,08%) ($p=0,342$) 0,4%		105,5% (2,47%) ($p=0,003$) 0,41%	Signifikant ($p=0,007$)
C30:2	101% (1,34%) ($p=0,059$) 0,15%		105,5% (1,78%) ($p<0,001$) 0,15%	Signifikant ($p=0,038$)
C32:1	97% (2,25%) ($p=0,305$) 2,29%		103,5% (2,23%) ($p=0,053$) 2,35%	Signifikant ($p=0,044$)
C32:2	97% (1,9%) ($p=0,369$) 0,47%		108% (2,04%) ($p<0,001$) 0,5%	Signifikant ($p<0,001$)

C36:0	94,5% (2,55%) (p=0,16) 0,9%	104,5% (2,31%) (p=0,026) 0,94%	Signifikant (p=0,013)
C36:3	97,5% (2,9%) (p=0,182) 4,62%	87,5% (2,54%) (p<0,001) 3,71%	Signifikant (p=0,036)
C36:4	93% (2,61%) (p=0,009) 8,24%	88% (2,58%) (p=0,002) 6,62%	Nicht signifikant (p=0,332)
C36:5	91,5% (2,85%) (p=0,012) 5,26%	105% (3,14%) (p=0,052) 5,05%	Signifikant (p=0,002)
C38:0	92,5% (3,53%) (p=0,44) 1,52%	137% (4,18%) (p<0,001) 2,12%	Signifikant (p<0,001)
C38:3	95% (2,43%) (p=0,099) 2,53%	84% (2,33%) (p<0,001) 2,23%	Signifikant (p<0,001)
C38:4	95% (2,38%) (p=0,076) 6,47%	86,5% (2,12%) (p<0,001) 5,59%	Signifikant (p=0,023)
C38:6	92% (3,71%) (p=0,481) 4,27%	144,5% (3,93%) (p<0,001) 5,53%	Signifikant (p<0,001)
C40:0	95% (3,34%) (p=0,649) 3,31%	132% (3,62%) (p<0,001) 4,33%	Signifikant (p<0,001)
C40:1	98% (2,57%) (p=0,521) 1,14%	110,5% (2,67%) (p<0,001) 1,25%	Signifikant (p<0,001)
C40:2	92,5% (2,3%) (p=0,05) 1,02%	111,5% (2,89%) (p<0,001) 1,09%	Signifikant (p<0,001)
C40:4	96,5% (2,39%) (p=0,083) 1,24%	89% (2,42%) (p<0,001) 1,09%	Nicht signifikant (p=0,056)
C40:5	96% (2,44%) (p=0,259) 1,93%	106,5% (2,55%) (p=0,001) 2,04%	Signifikant (p=0,002)

C40:6	96,5% (3,86%) (p=0,904) 2,77%	147% (4,69%) (p<0,001) 4,09%	Signifikant (p<0,001)
C42:0	95,5% (2,55%) (p=0,663) 0,31%	123% (2,5%) (p<0,001) 0,35%	Signifikant (p<0,001)
C42:2	100% (2,52%) (p=0,572) 0,35%	114% (2,6%) (p<0,001) 0,4%	Signifikant (p<0,001)
C42:3	98% (2,62%) (p=0,995) 0,47%	113,5% (2,93%) (p<0,001) 0,51%	Signifikant (p<0,001)
C44:3	98,5% (2,66%) (p=0,868) 0,1%	108% (2,71%) (p=0,001) 0,1%	Signifikant (p=0,027)
C44:4	99% (2,24%) (p=0,537) 0,31%	92% (2,23%) (p<0,001) 0,27%	Signifikant (p=0,019)
C44:6	96% (2,73%) (p=0,843) 0,65%	113% (2,81%) (p<0,001) 0,69%	Signifikant (p<0,001)

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Diacyl-Phosphatidylcholine wurden in der Fortasyn-Gruppe einige signifikante Veränderungen der Phosphatidylcholin-Plasmalogen-Spezies nachgewiesen. Insbesondere zeigte sich auch hier eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Phosphatidylcholin-Plasmalogene.

Abbildung 75: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben

In folgendem Diagramm ist die Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf die einzelnen Phosphatidylcholin-Plasmalogen-Spezies dargestellt, aufgeschlüsselt nach der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.

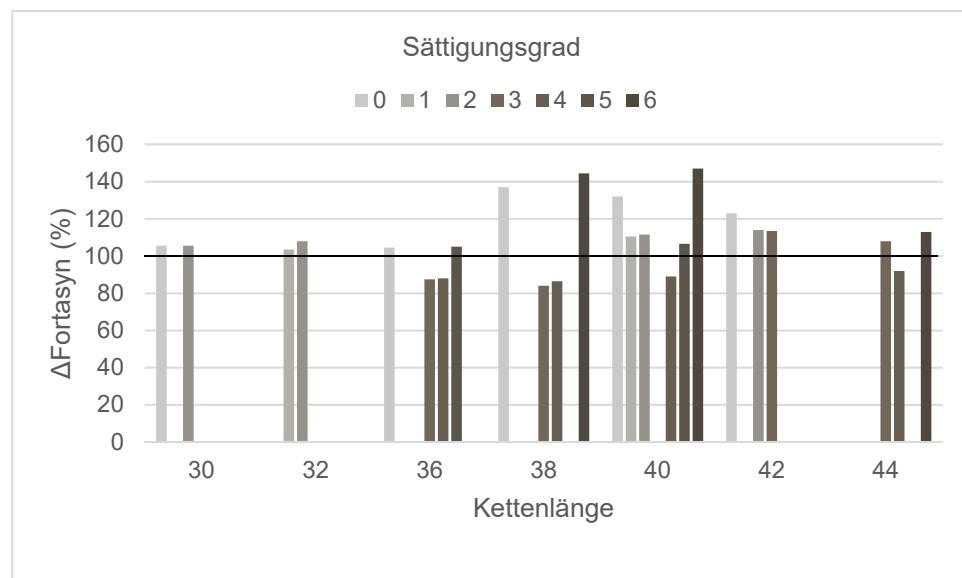
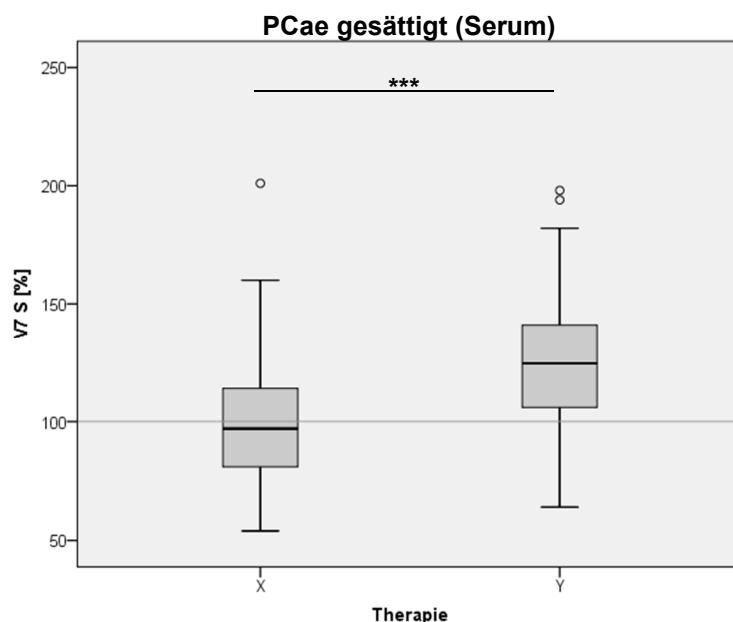
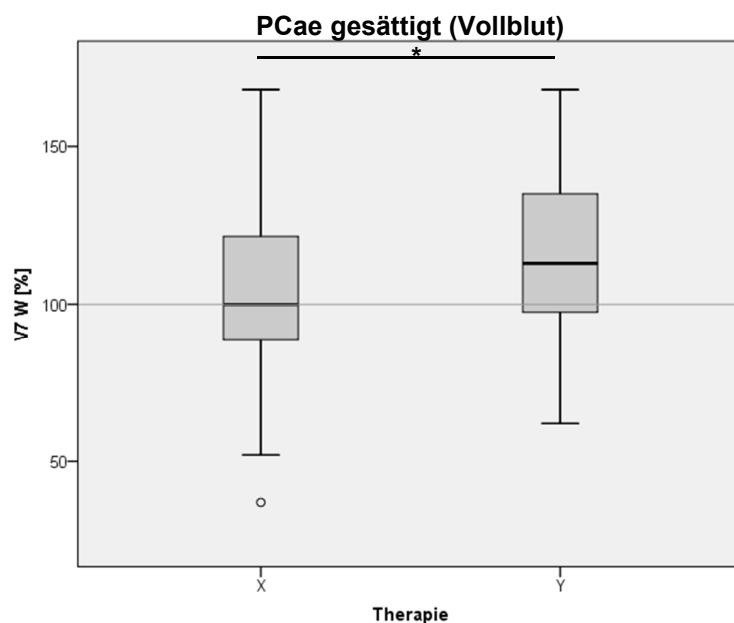


Abbildung 76: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller gesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts der gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene nach Therapie mit Placebo (X) bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,68%, es wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,647$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 124,5% mit einer Standardabweichung von 2,85%, es zeigte sich ein hoch-signifikanter Anstieg des Gehalts der gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene ($p<0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts der gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene in den Vollblutproben bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,9%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 113% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,56%. In der Fortasyn-Gruppe wurde wie in den Serumproben ein signifikanter Anstieg des Gehalts der gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene ($p=0,001$) beobachtet, nach 24-monatiger Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung gezeigt ($p=0,666$). Übereinstimmend mit den Serumproben zeigte der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten auch in den Vollblutproben einen signifikanten Unterschied ($p=0,034$).

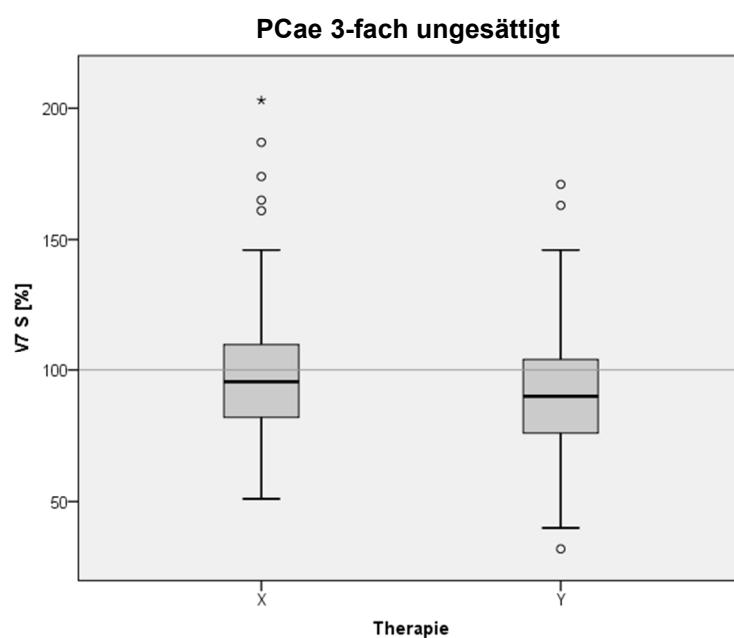


Abbildung 77: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller dreifach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts der dreifach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 95,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,72%, es konnte keine signifikante Veränderung gezeigt werden ($p=0,153$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 90% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,39%, es wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts der dreifach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene ($p<0,001$) beobachtet. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,065$).

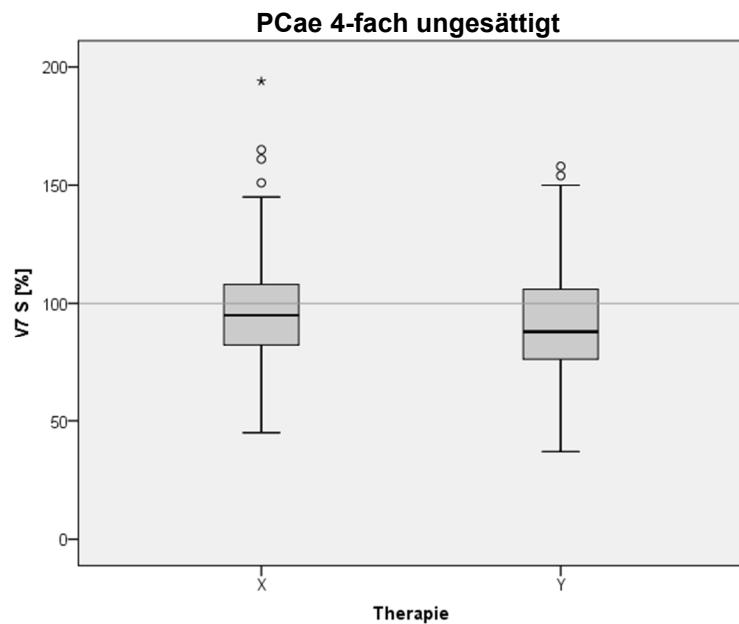
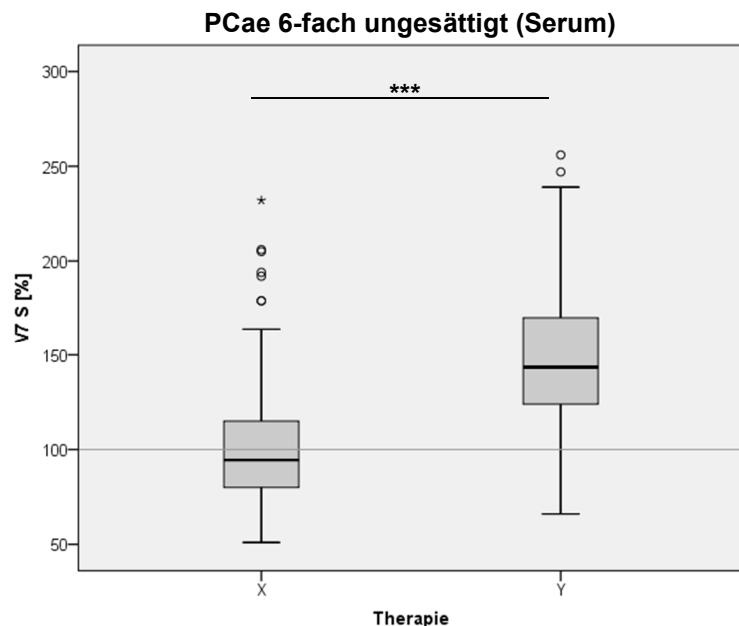


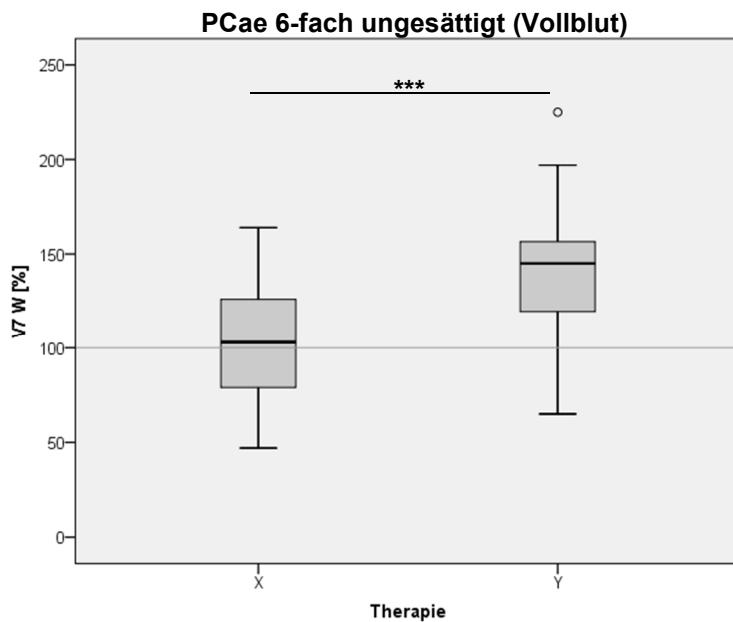
Abbildung 78: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller vierfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt der 4-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag im Median bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,39%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 88% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,28%. Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,019$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Abfall des Gehalts der 4-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,332$).

Abbildung 79: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller sechsfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

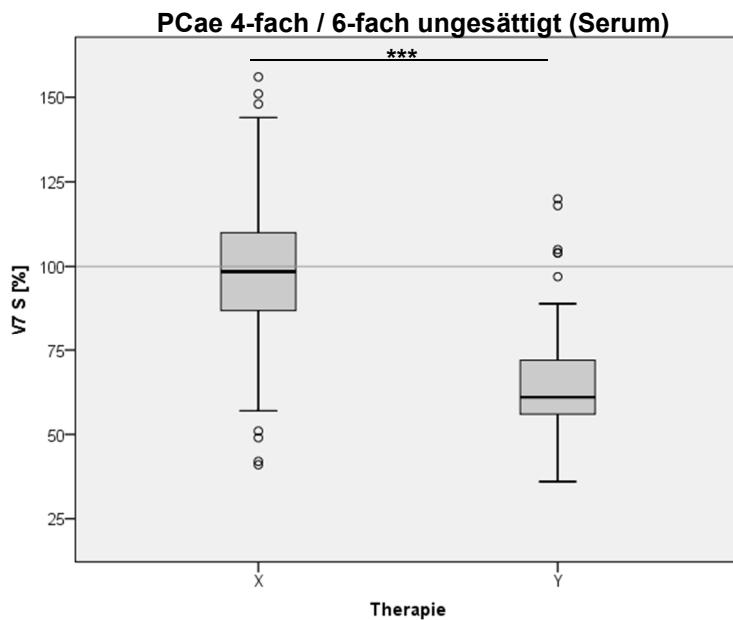


Der Median des Gehalts der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,57%, eine signifikante Veränderung wurde beobachtet ($p=0,609$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 143,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,85%, es wurde ein hochsignifikanter Anstieg nachgewiesen ($p<0,001$). Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) im Vergleich der beiden Therapie-Gruppen.

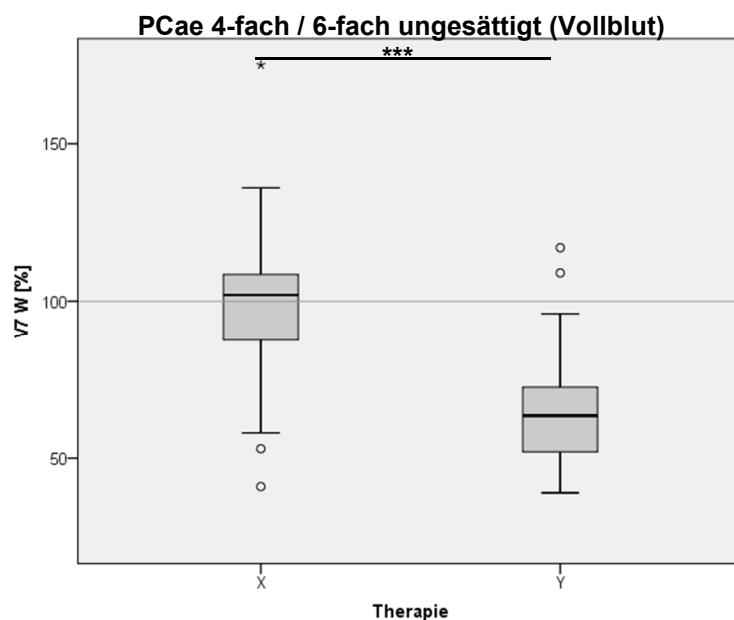


In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene nach Therapie mit Placebo (X) bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,02% ($p=0,527$), in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 145,5% mit einer Standardabweichung von 6,17%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene ($p=0,001$), auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 80: Quantitative Bestimmung des Gehalts des Quotienten aller vierfach und sechsfach ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene in den Serumproben lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,27%, es konnte keine signifikante Veränderung erreicht werden ($p=0,429$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 61% mit einer Standardabweichung von 1,59%, hier wurde ein hochsignifikanter Abfall beobachtet ($p<0,001$). Nach 24-monatiger Therapie zeigte der Vergleich der beiden Therapien einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Gehalt der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 102% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,39%, auch hier ohne Signifikanz ($p=0,787$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 63,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,31%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts der 6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene ($p=0,001$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen ($p<0,001$).

Tabelle 23: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt gesättigter und ungesättigter Phosphatidylcholin-Plasmalogenen in humanen Serumproben

PCae (Sät.): Sättigungsgrad der Phosphatidylcholin-Plasmalogene, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

PCae (Sät.)	Δ Placebo (%) (StabW) (Sign.)	Δ Fortasyn (%) (StabW) (Sign.)	Unterschied der Therapien (Sign.)
Gesättigt	97% (2,68%) ($p=0,647$)	124,5% (2,85%) ($p<0,001$)	Signifikant ($p<0,001$)
3-fach ungesättigt	95,5% (2,72%) ($p=0,153$)	90% (2,39%) ($p<0,001$)	Nicht signifikant ($p=0,065$)
4-fach ungesättigt	95% (2,39%) ($p=0,019$)	88% (2,28%) ($p<0,001$)	Nicht signifikant ($p=0,332$)
6-fach ungesättigt	94,5% (3,57%) ($p=0,609$)	143,5% (3,85%) ($p<0,001$)	Signifikant ($p<0,001$)
4-fach / 6-fach ungesättigt	98,5% (2,27%) ($p=0,429$)	61% (1,59%) ($p<0,001$)	Signifikant ($p<0,001$)

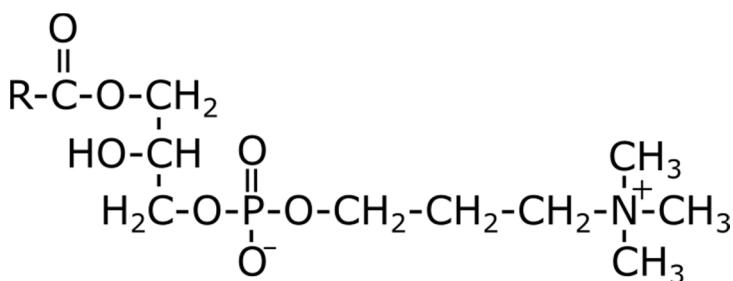
Da es sich bei Plasmalogenen, übereinstimmend mit den Phosphatidylcholinen, um wichtige Membranlipide handelt, lässt wiederum die Zunahme des Substratangebots eine Steigerung der Membransynthese vermuten. Des Weiteren wird die Transkription der SPT der Sphingolipidsynthese durch AICD reguliert. Somit sind Zusammenhänge der vorliegenden Plasmalogenmenge und AD ersichtlich.

5.1.3 Auswirkung auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin

Lyso-Phosphatidylcholine entstehen durch spezifische Hydrolyse von Phosphatidylcholinen mithilfe der Phospholipase A2. Innerhalb des menschlichen Stoffwechsels wirken sie als Detergenzien und unterstützen so die Lipidverdauung, des Weiteren stehen sie in Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen.

Abbildung 81: Summenformel der Lyso-Phosphatidylcholine

Nach Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage



Im Folgenden sind nun die Veränderungen des Gesamtgehalts einiger Lyso-Phosphatidylcholine nach 24-monatiger Therapie mit Placebo oder Fortasyn mithilfe von Boxplots dargestellt.

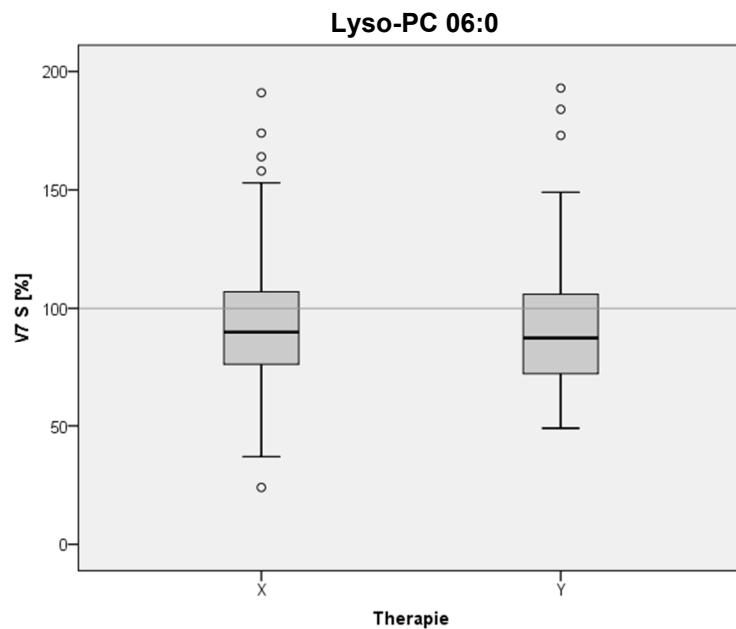


Abbildung 82: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 06:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin 06:0 lag im Median bei 90,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,89%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 87,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,74%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,023$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Abfall des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 06:0. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,366$). Die Bestimmung des entsprechenden Lyso-Phosphatidylcholin-Gehalts aus humanen Vollblut- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

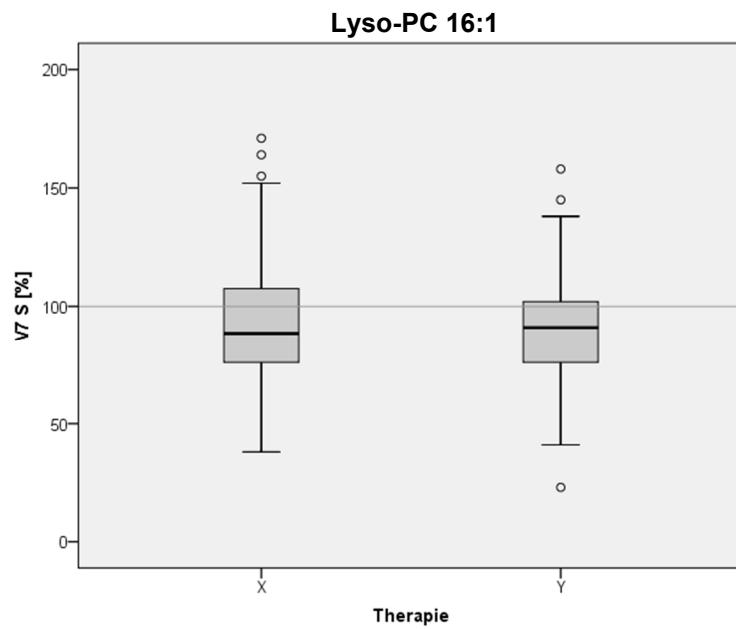


Abbildung 83: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 16:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 16:1 bei 89,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,72%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 91% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,3%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,01$) wie auch nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) wurde ein signifikanter Abfall des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 16:1 nachgewiesen. Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,574$).

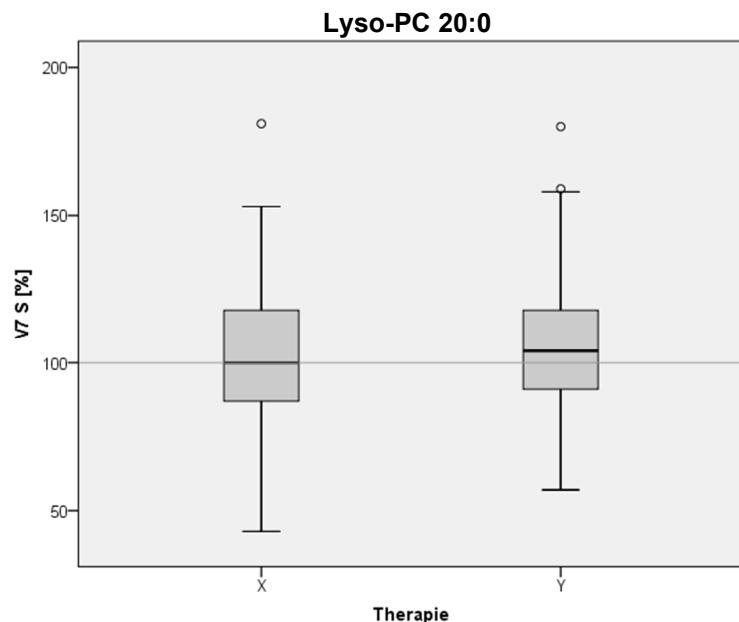


Abbildung 84: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:0 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 100,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,18%, ein signifikanter Unterschied wurde nicht nachgewiesen ($p=0,236$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,04%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:0 ($p=0,024$). Ein Vergleich der beiden Therapien lieferte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,483$).

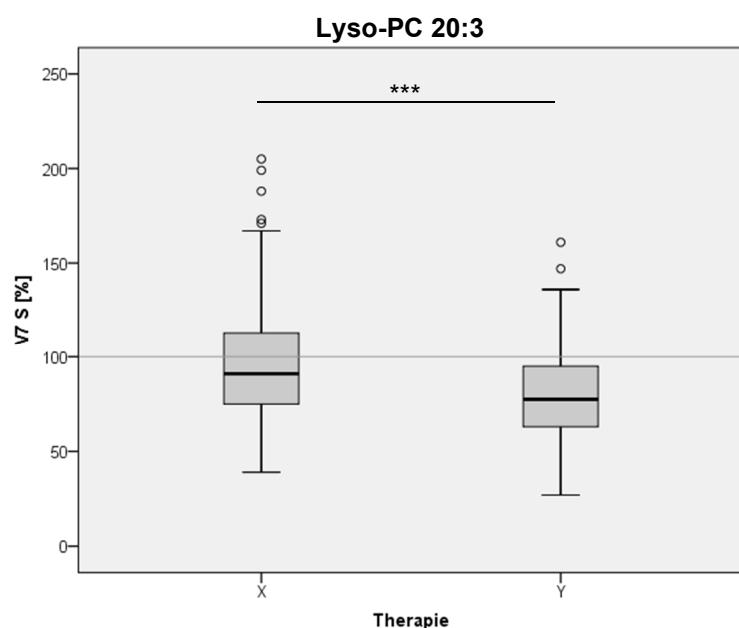


Abbildung 85: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:3 bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,14%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 77,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,42%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:3 ($p<0,001$) beobachtet, in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,113$). Nach 24 Monaten zeigte auch der Vergleich der beiden Therapien einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

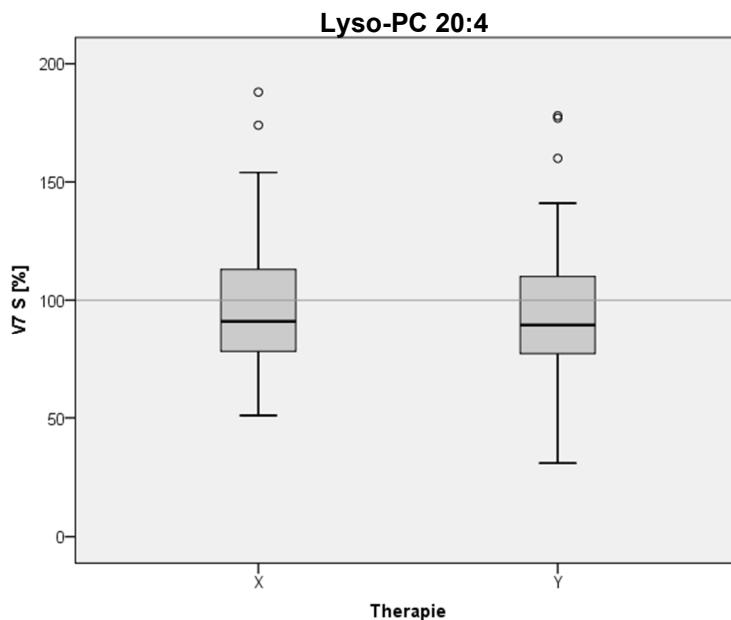
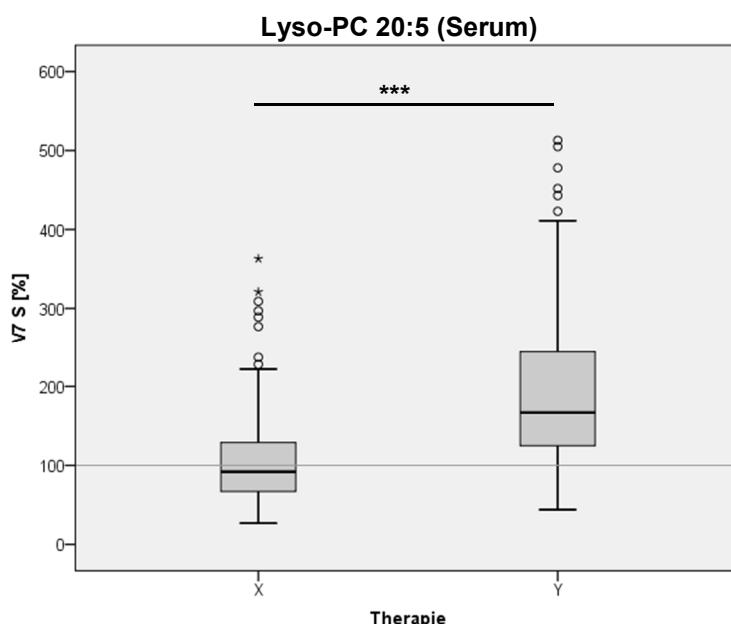


Abbildung 86: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:4 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

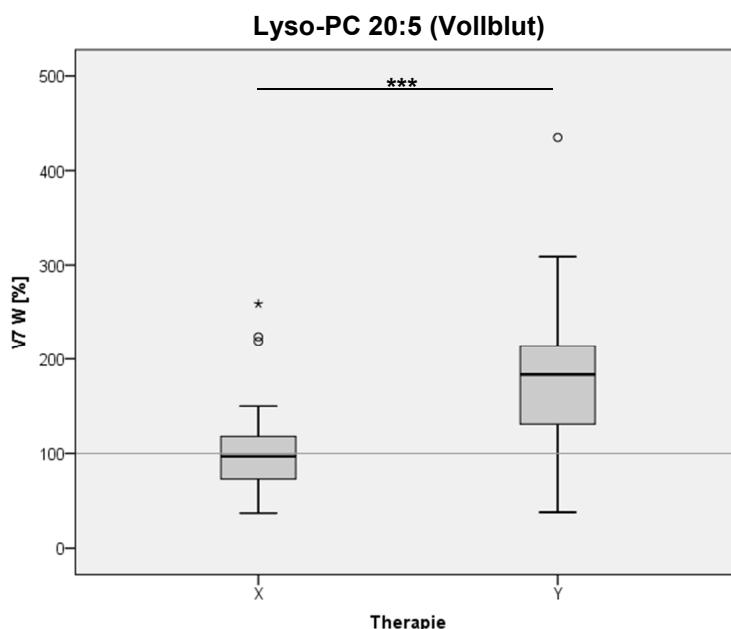
Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:4 lag bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,58%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,08$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 89,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,59%, hier wurde ein signifikanter Abfall des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:4 ($p=0,01$) nachgewiesen. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,563$).

Abbildung 87: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



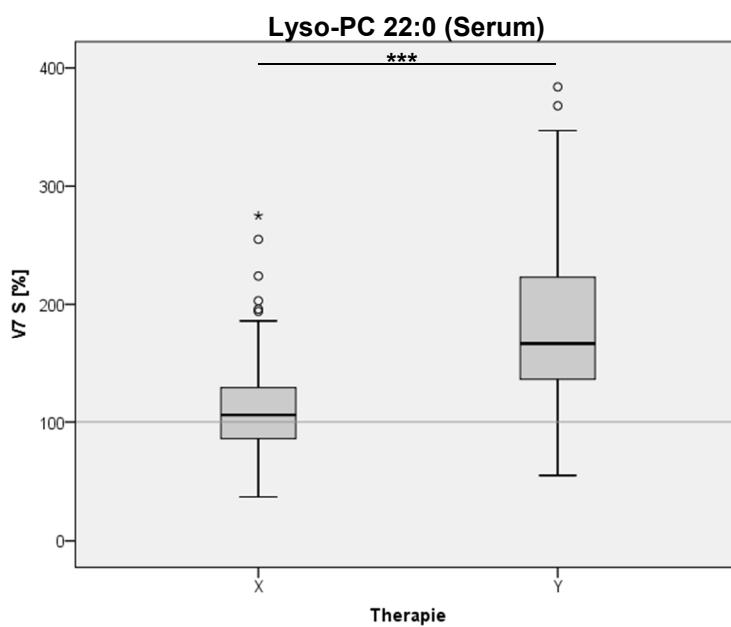
In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 in der Placebo-Gruppe (X) bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,74%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 169,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 10,37%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,863$). Auch im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$).



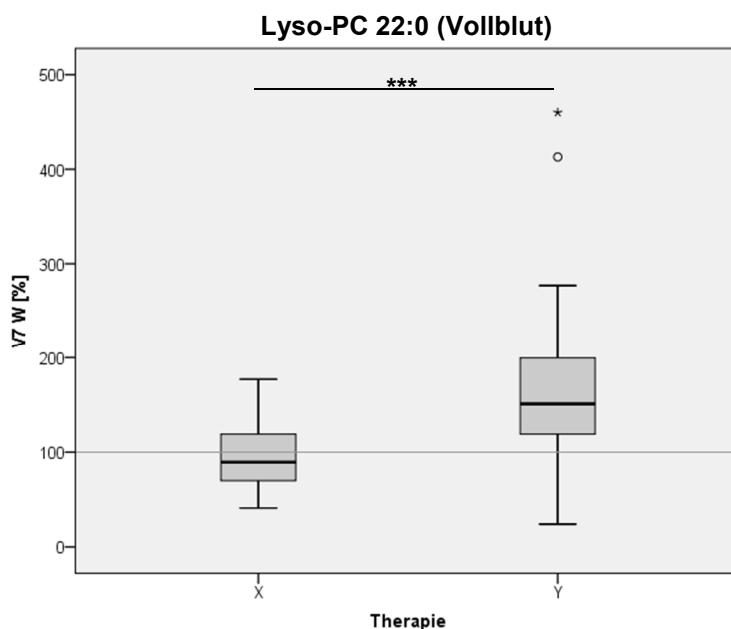
Der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Vollblutproben bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 8,53%, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ($p=0,912$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 190% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 14,2%, wie bei den Serumproben wurde auch hier ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 20:5 ($p<0,001$) beobachtet. Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 88: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



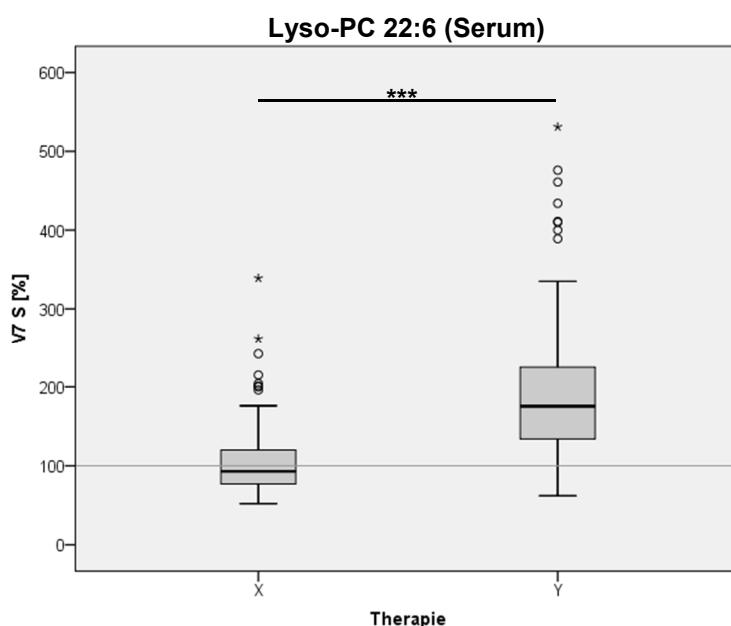
Der Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 lag in den Serumproben nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,39%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 166% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,54%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,014$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 nachgewiese, ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

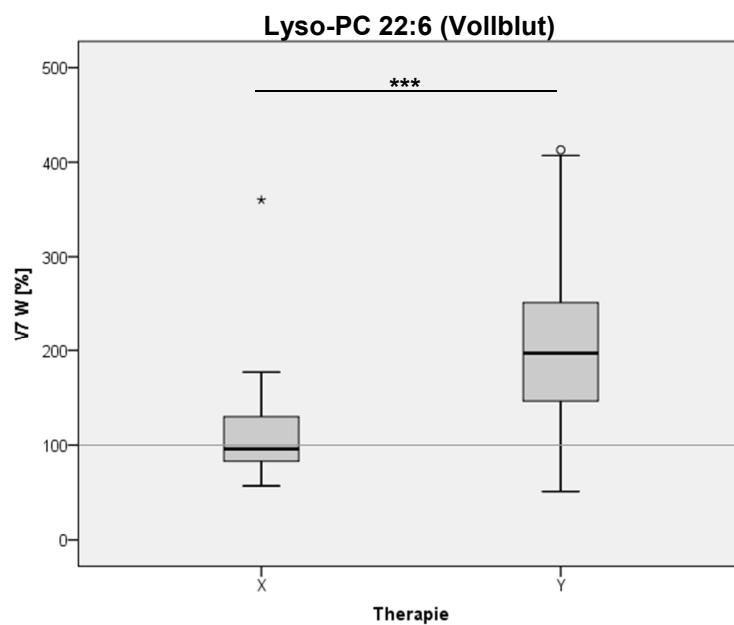


In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 in der Placebo-Gruppe (X) bei 90% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,55%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,39$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 151% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 16,06%, es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:0 ($p<0,001$) beobachtet. Zudem zeigte sich auch in den Vollblutproben ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) im Vergleich der beiden Therapien.

Abbildung 89: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

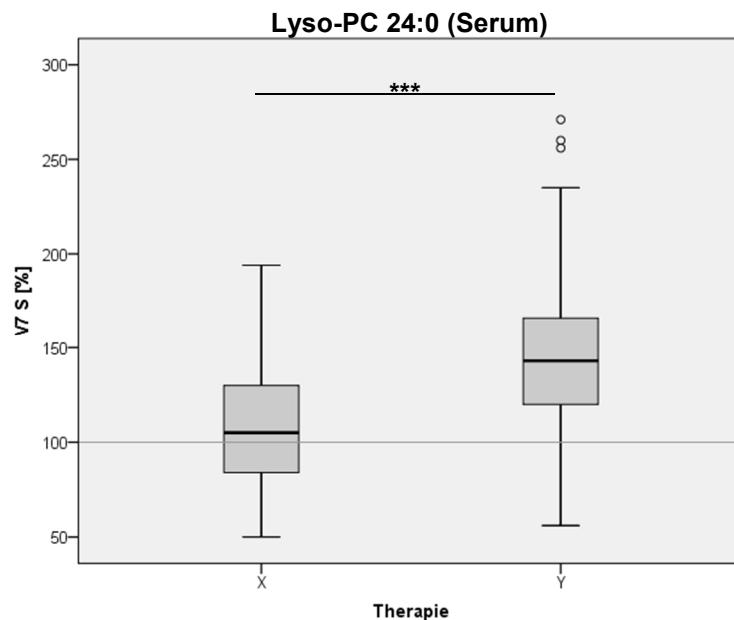


Der Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 lag in den Serumproben nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 93,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,88%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 175,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 9,04%. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, nach entsprechender Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,831$). Nach 24-monatiger Therapie wurde ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) der beiden Gruppen nachgewiesen.

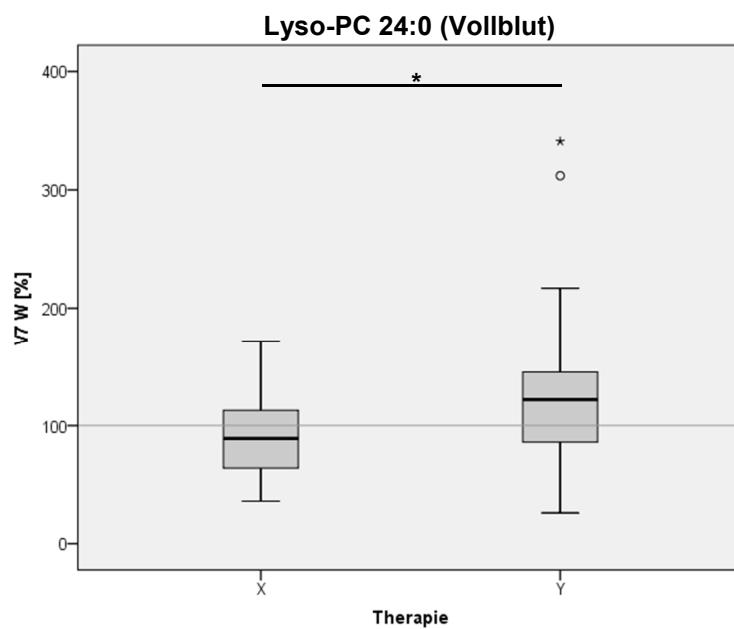


In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 bei 97% des Ausgangswertes nach 24-montiger Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 9,21%, ein signifikanter Unterschied zeigte sich hier nicht ($p=0,635$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 198,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 16,83%, übereinstimmend mit den Serumproben wurde auch hier ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 22:6 ($p<0,001$) beobachtet. Zudem erbrachte auch in den Vollblutproben der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 90: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0 lag nach Therapie mit Placebo (X) in den Serumproben bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,18%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 143% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,02%. Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,008$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0 in den Vollblutproben bei 89% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,67%, hier wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,274$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 127% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 12,1%, wie in den Serumproben zeigte sich auch hier ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 24:0 ($p=0,021$). Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,013$).

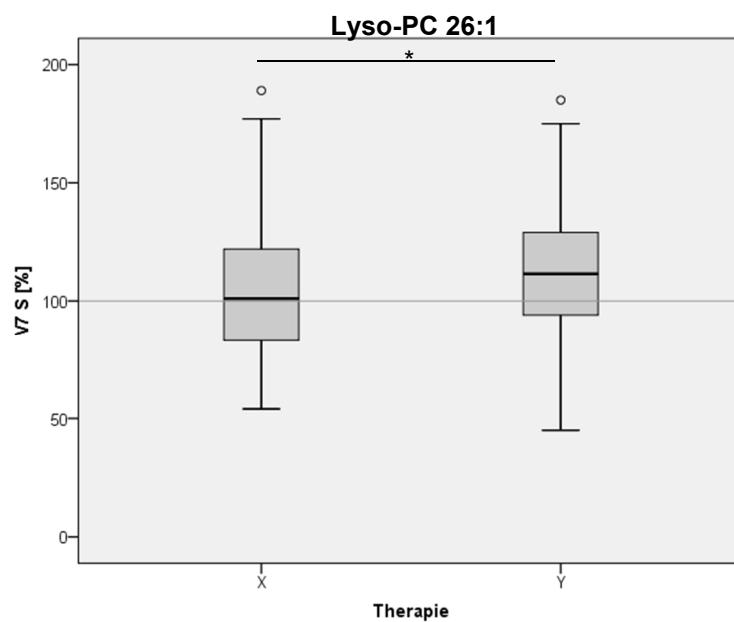


Abbildung 91: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 26:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholin 26:1 lag nach Therapie mit Placebo im Median bei 101,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,57%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 111,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,73%. Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 26:1 ($p<0,001$) nachgewiesen, in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,303$). Im Vergleich der beiden Therapien wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,035$) beobachtet.

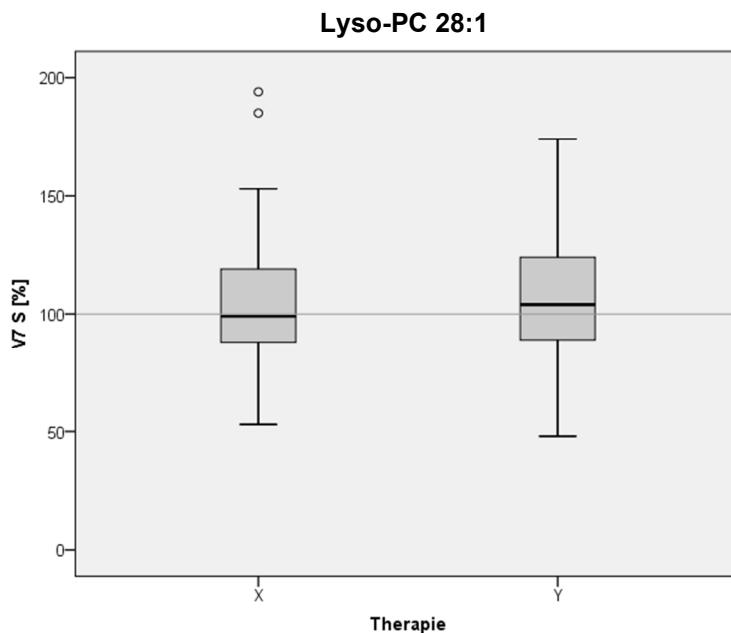


Abbildung 92: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 28:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 28:1 bei 99% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,54%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,25$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,6%, es zeigte sich hier ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Lyso-Phosphatidylcholin 28:1 ($p=0,039$). Nach 24-monatiger Therapie wurde kein signifikanter Unterschied ($p=0,506$) zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholinen in humanen Serumproben

Lyso-PC: Lyso-Phosphatidylcholin, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

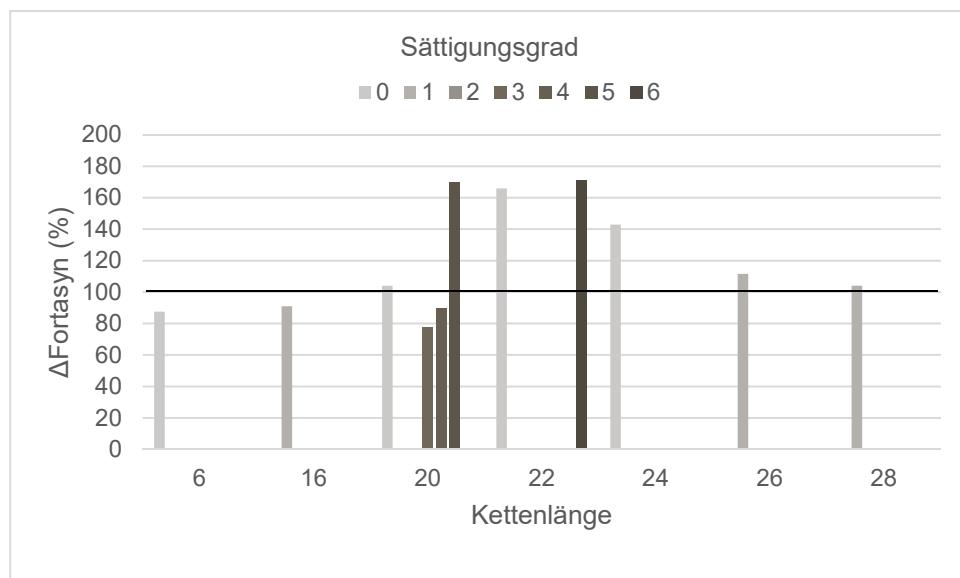
Lyso-PC	Δ Placebo (%)	Δ Fortasyn (%)	Placebo vs. Fortasyn
	(StabW) (Sign.)	(StabW) (Sign.)	(Sign.)
	Anteil an Gesamt-Lyso-PC	Anteil an Gesamt-Lyso-PC	
06:0	90,5% (2,89%) ($p=0,023$) 0,25%	87,5% (2,74%) ($p<0,001$) 0,26%	Nicht signifikant ($p=0,366$)
16:1	89,5% (2,72%) ($p=0,01$) 1,2%	91% (2,3%) ($p<0,001$) 1,22%	Nicht signifikant ($p=0,574$)
20:0	100,5% (2,18%) ($p=0,236$) 0,15%	104% (2,04%) ($p=0,024$) 0,15%	Nicht signifikant ($p=0,483$)
20:3	92% (3,14%) ($p=0,113$) 1,06%	77,5% (2,42%) ($p<0,001$) 0,93%	Signifikant ($p<0,001$)

20:4	92,5% (2,58%) (p=0,08) 3,25%	89,5% (2,59%) (p=0,01) 2,86%	Nicht signifikant (p=0,563)
20:5	92% (6,74%) (p=0,863) 0,73%	169,5% (10,37%) (p<0,001) 1,27%	Signifikant (p<0,001)
22:0	107,5% (4,39%) (p=0,014) 0,79%	166% (6,54%) (p<0,001) 1,54%	Signifikant (p<0,001)
22:6	93,5% (4,88%) (p=0,831) 1,02%	171,5% (9,04%) (p<0,001) 1,93%	Signifikant (p<0,001)
24:0	105,5% (3,18%) (p=0,008) 0,41%	143% (4,02%) (p<0,001) 0,69%	Signifikant (p<0,001)
26:1	101,5% (2,57%) (p=0,303) 0,38%	111,5% (2,73%) (p<0,001) 0,44%	Signifikant (p=0,035)
28:1	99% (2,54%) (p=0,25) 0,64%	104% (2,6%) (p=0,039) 0,7%	Nicht signifikant (p=0,506)

Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn wurden signifikante Veränderungen des Gehalts einzelner Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies nachgewiesen. So zeigte sich ein signifikanter Anstieg der gesättigten langkettigen (>20 Cs) Lyso-Phosphatidylcholine. Ebenso zeigte sich im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies 22:6, welches der Docosahexaensäure zugeordnet werden kann. Andererseits zeigte sich nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Abfall des Gehalts der Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies 20:4, welches der Arachidonsäure entspricht. In letzterem Beispiel konnte zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Abbildung 93: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Lysophosphatidylcholinen in humanen Serumproben

In folgendem Diagramm ist die Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf die einzelnen Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies dargestellt, aufgeschlüsselt nach der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.

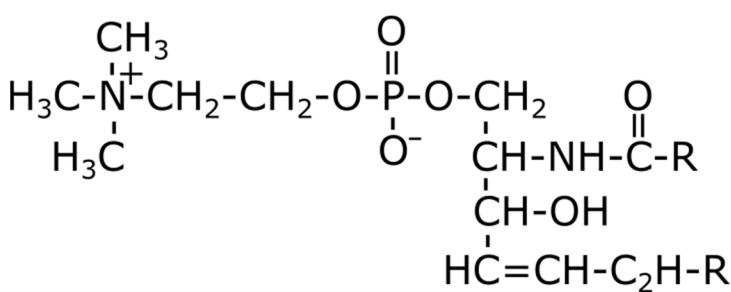


5.1.4 Auswirkung auf den Gehalt von Sphingomyelin

Sphingomyelin gehört zu der Gruppe der Sphingophospholipide, einer Untergruppe der Sphingolipide. Es entsteht durch Übertragung von Phosphocholin auf Ceramid, dem Grundbaustein der Sphingolipide, im Golgi-Apparat der Hepatozyten oder in Plasmamembranen humaner Nervenzellen. Sphingomyelin und Sphingolipide im Allgemeinen zählen gemeinsam mit Glycerophospholipiden und Cholesterin zu den wichtigsten Bestandteilen humaner Zellmembranen.

Abbildung 94: Summenformel der Sphingomyeline

Nach Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage



Innerhalb der folgenden Boxplots ist nun die Veränderung einzelner Sphingomyelin-Spezies nach Therapie mit Placebo beziehungsweise Fortasyn dargestellt.

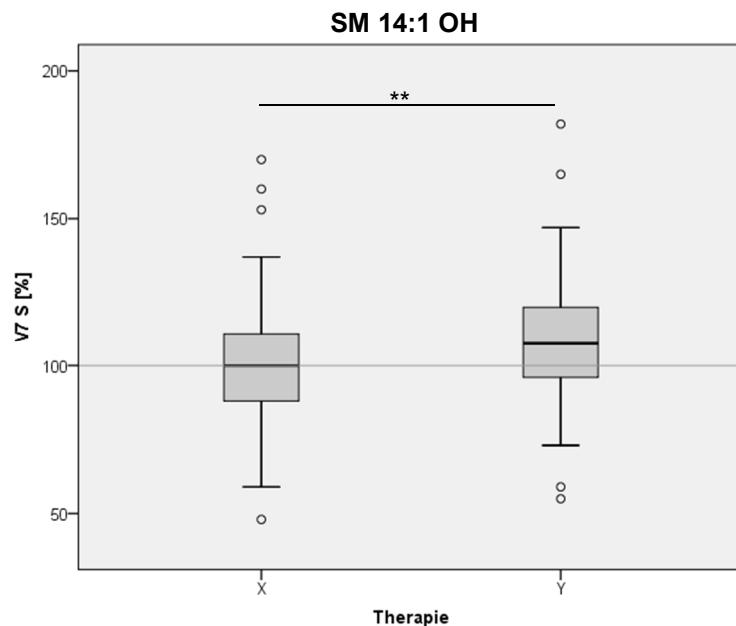


Abbildung 95: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 14:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Im Median lag der Gehalt von Sphingomyelin 14:1 OH nach Therapie mit Placebo (X) bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,96%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,97%.

In der Fortasyn-Gruppe zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 14:1 OH ($p < 0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p = 0,827$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$). Die Bestimmung des entsprechenden Sphingomyelin-Gehalts aus humanen Vollblut- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

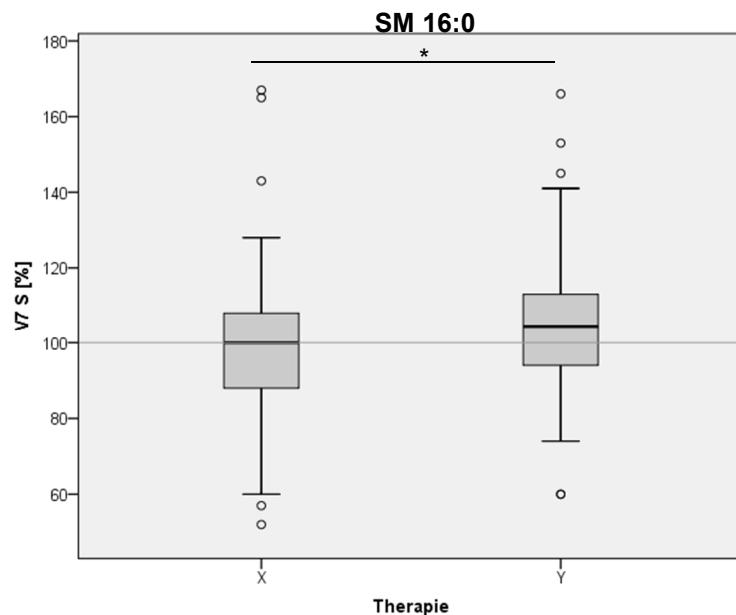


Abbildung 96: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 16:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 16:0 bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,81%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p = 0,49$). Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,67%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 16:0 ($p = 0,012$). Ebenfalls im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied ($p = 0,031$) nachgewiesen.

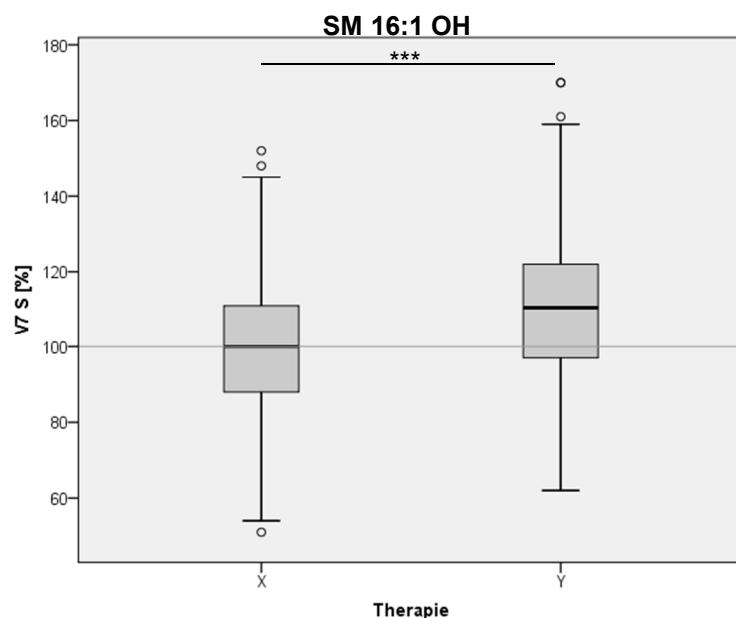
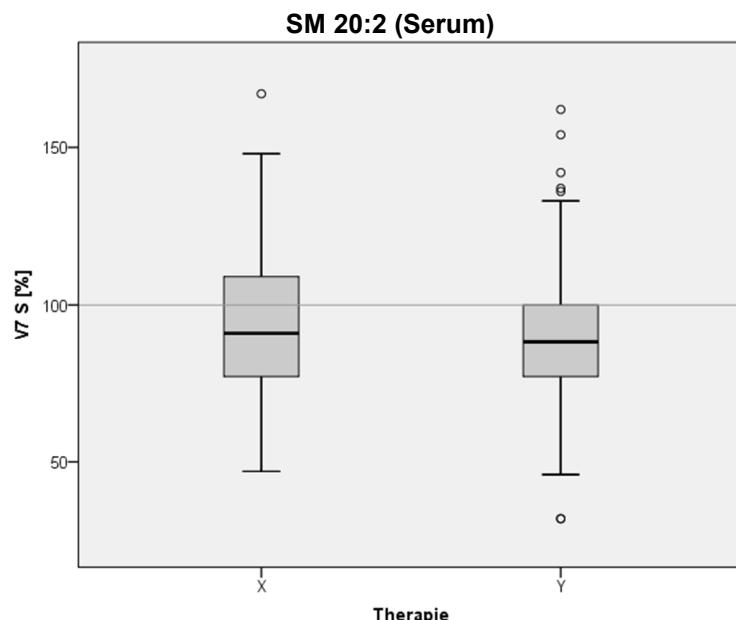


Abbildung 97: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 16:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 16:1 OH bei 100,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,81%, nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) bei 110,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,02%.

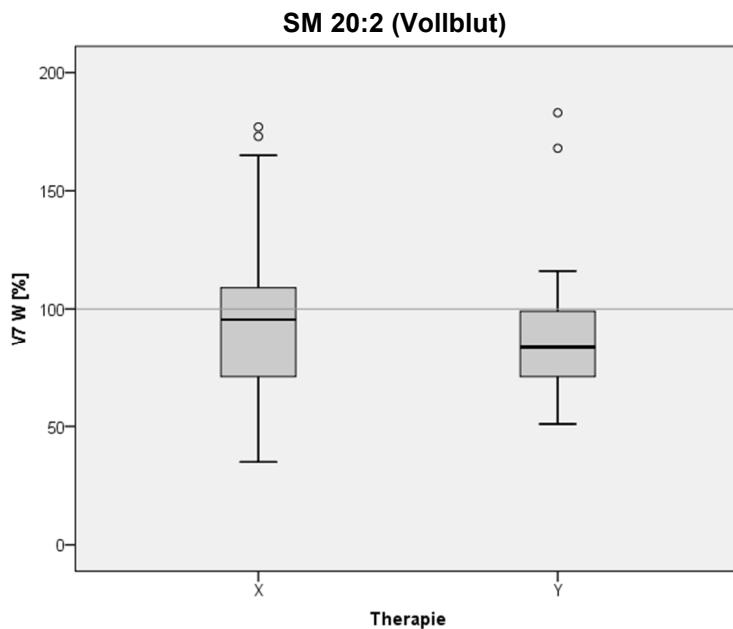
Es wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 16:1 OH ($p < 0,001$) nach Therapie mit Fortasyn beobachtet, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p = 0,907$). Nach Therapie wurde ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen.

Abbildung 98: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 nach Therapie mit Placebo (X) bei 91,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,39%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 88% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,23%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p = 0,012$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p < 0,001$) wurde ein signifikanter Abfall des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 beobachtet, der Vergleich der beiden Therapien zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,228$).



Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 in den Vollblutproben bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,56%, eine signifikante Veränderung zeigte sich hier nicht ($p=0,288$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 83,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,89%, in Übereinstimmung mit den Serumproben wurde auch hier ein signifikanter Abfall des Gehalts von Sphingomyelin 20:2 ($p=0,003$) beobachtet. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch auch in den Vollblutproben keinen signifikanten Unterschied ($p=0,162$).

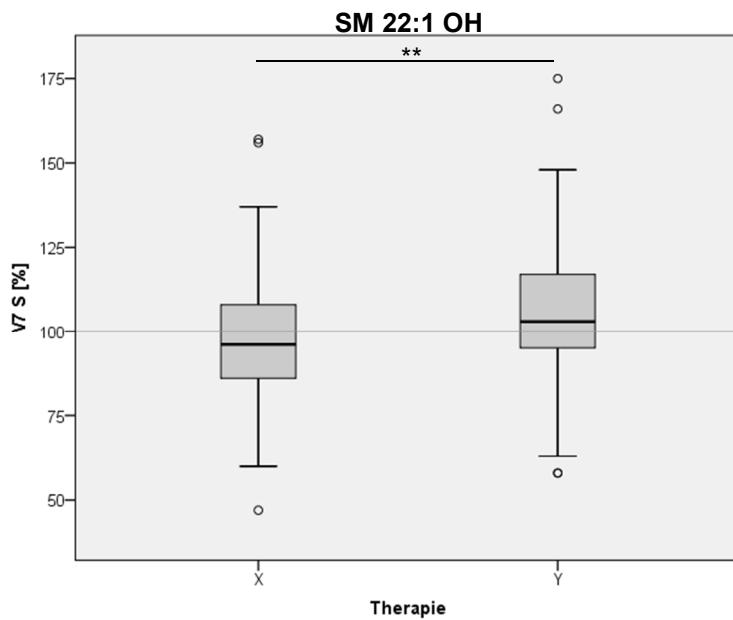


Abbildung 99: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Sphingomyelin 22:1 OH lag in der Placebo-Gruppe (X) im Median bei 97,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,86%, eine signifikante Veränderung wurde nicht beobachtet ($p=0,312$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,98%, der Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 22:1 OH zeigte sich signifikant ($p=0,006$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,007$).

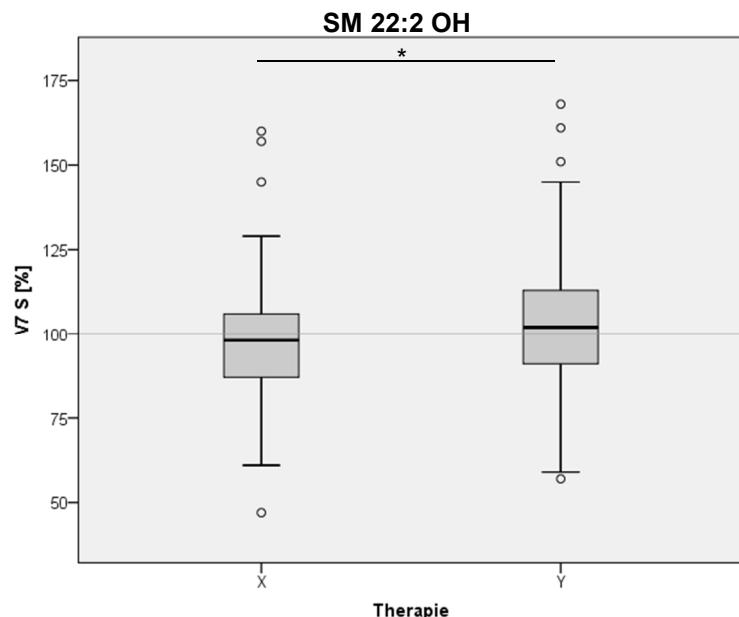


Abbildung 100: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:2 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 22:2 OH bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,85%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 102% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,89%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 22:2 OH ($p=0,081$), nach Therapie mit Placebo ein nicht-signifikanter Abfall ($p=0,224$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,041$) nachgewiesen.

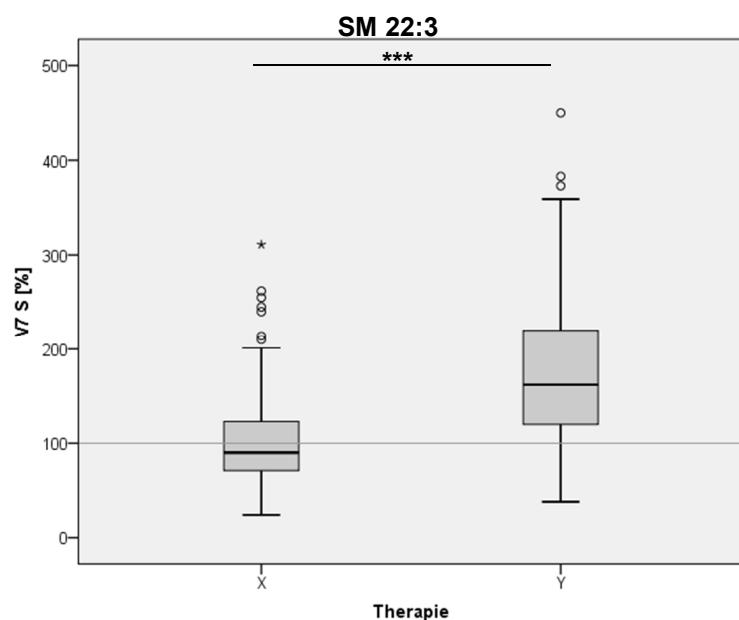


Abbildung 101: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 22:3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Sphingomyelin 22:3 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 90% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,57%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,608$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 162% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 7,6%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 22:3 ($p<0,001$). Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

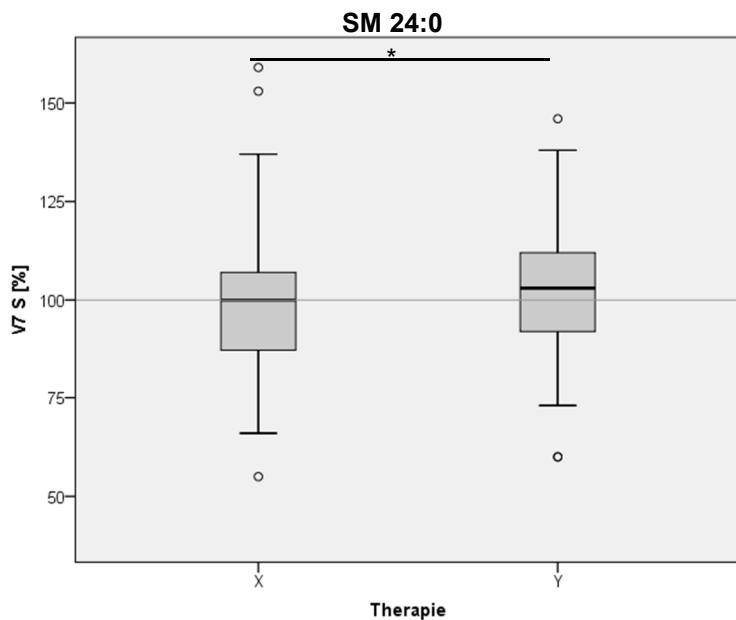


Abbildung 102: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 24:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Sphingomyelin 24:0 lag nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 100% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,77%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,63%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 24:0 ($p=0,041$) nachgewiesen, nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,378$). Es wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,039$) im Vergleich der beiden Gruppen beobachtet.

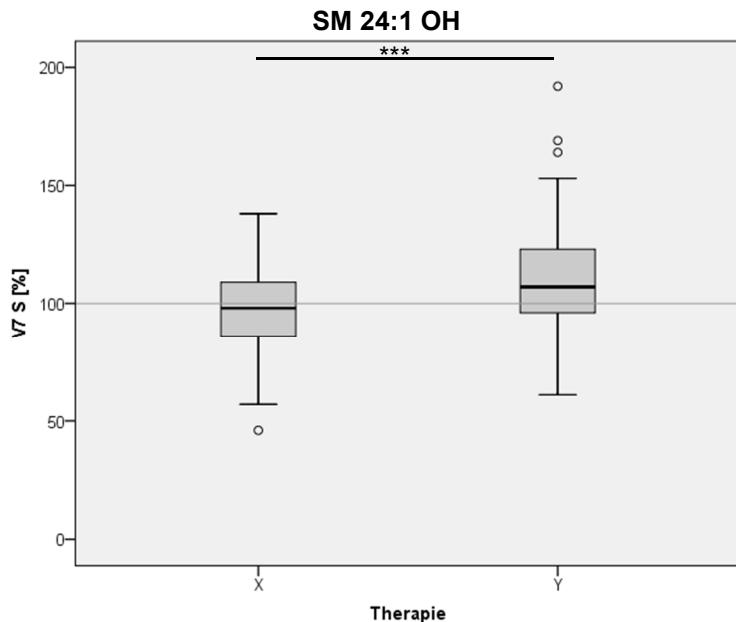


Abbildung 103: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 24:1 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 24:1 OH bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,77%, eine signifikante Veränderung wurde nicht beobachtet ($p=0,171$). Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,13%, ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 24:1 OH ($p<0,001$) wurde nachgewiesen. Zudem zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) der beiden Gruppen nach 24 Monaten.

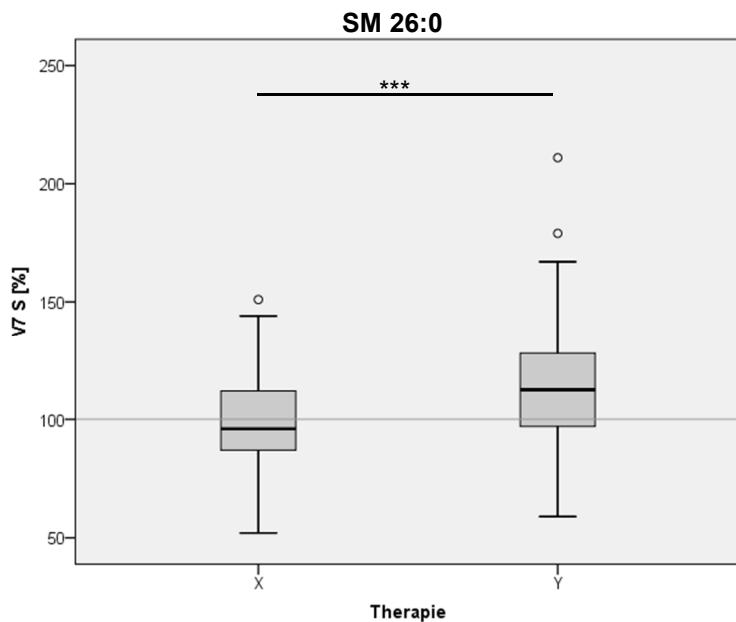


Abbildung 104: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 26:0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Sphingomyelin 26:0 bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,02%, die Veränderung zeigte sich als nicht-signifikant ($p=0,488$). Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 112,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,46%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 26:0 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

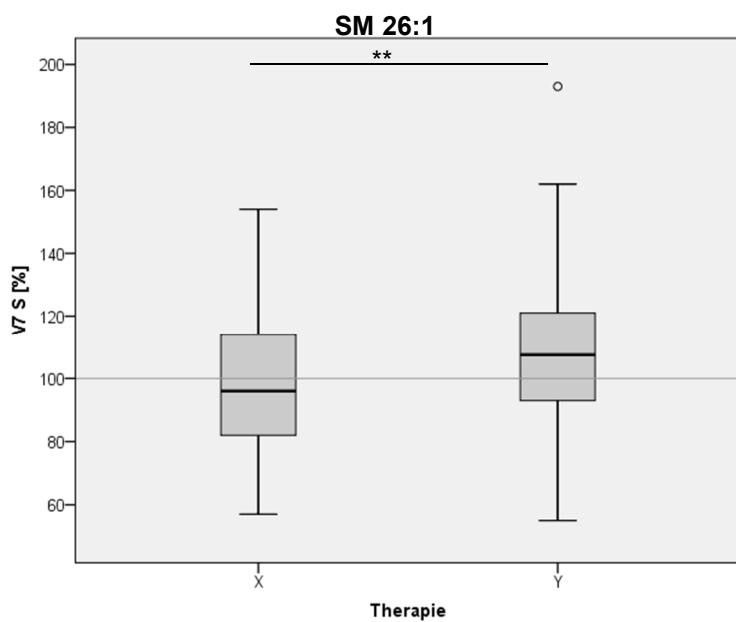


Abbildung 105: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Sphingomyelin 26:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Sphingomyelin 26:1 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,09%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,26%.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Sphingomyelin 26:1 ($p<0,001$) nach Therapie mit Fortasyn, in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,273$). Der Vergleich der beiden Therapien zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).

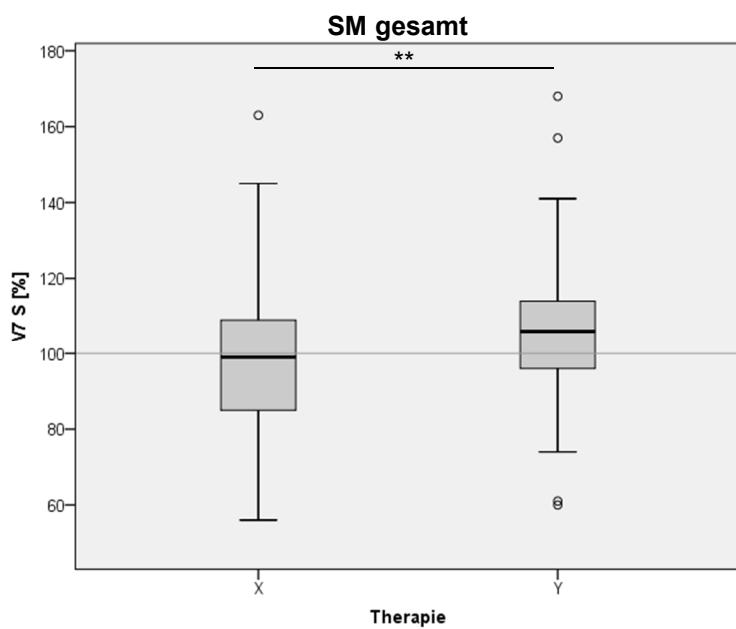


Abbildung 106: Quantitative Bestimmung des Gesamtgehalts aller Sphingomyeline in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts aller Sphingomyeline bei 99,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,76%, nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) bei 106% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,72%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts aller Sphingomyeline ($p<0,001$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,326$). Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) im Vergleich der beiden Gruppen nach 24 Monaten.

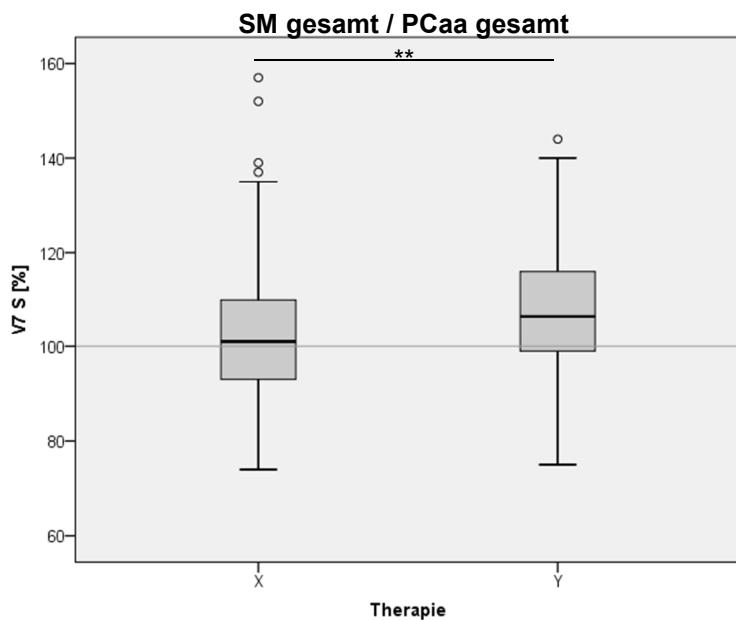


Abbildung 107: Quantitative Bestimmung des Quotienten des Gesamtgehalts aller Sphingomyeline und aller Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Quotienten des Gesamtgehalts aller Sphingomyeline und aller Diacyl-Phosphatidylcholine lag bei 101% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 1,56%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,238$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,26%, hier wurde ein hochsignifikanter Anstieg ($p<0,001$) nachgewiesen. Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$).

Tabelle 25: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Sphingomyelinen in humanen Serumproben

SM: Sphingomyelin, PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine, Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

SM	Δ Placebo (%)	Δ Fortasyn (%)	Placebo vs. Fortasyn
	(StabW) (Sign.)	(StabW) (Sign.)	(Sign.)
	Anteil an Gesamt-SM	Anteil an Gesamt-SM	
14:1 OH	100% (1,96%) (p=0,827) 2,04%	107,5% (1,97%) (p<0,001) 2,15%	Signifikant (p=0,004)
16:0	100% (1,81%) (p=0,49) 33,25%	104% (1,67%) (p=0,012) 32,53%	Signifikant (p=0,031)
16:1 OH	100,5% (1,81%) (p=0,907) 1,17%	110,5% (2,02%) (p<0,001) 1,26%	Signifikant (p<0,001)
20:2	91,5% (2,39%) (p=0,012) 0,36%	88% (2,23%) (p<0,001) 0,32%	Nicht signifikant (p=0,228)
22:1 OH	97,5% (1,86%) (p=0,312) 3,9%	103% (1,98%) (p=0,006) 4,04%	Signifikant (p=0,007)
22:2 OH	98,5% (1,85%) (p=0,224) 4,13%	102% (1,89%) (p=0,081) 4,11%	Signifikant (p=0,041)
22:3	90% (5,57%) (p=0,608) 5,93%	162% (7,6%) (p<0,001) 9,51%	Signifikant (p<0,001)
24:0	100% (1,77%) (p=0,378) 7,61%	103% (1,63%) (p=0,041) 7,46%	Signifikant (p=0,039)
24:1 OH	98% (1,77%) (p=0,171) 0,65%	107% (2,13%) (p<0,001) 0,68%	Signifikant (p<0,001)
26:0	96% (2,02%) (p=0,488) 0,12%	112,5% (2,46%) (p<0,001) 0,13%	Signifikant (p<0,001)

26:1	96,5% (2,09%) (p=0,273) 0,24%	107,5% (2,26%) (p<0,001) 0,25%	Signifikant (p=0,001)
Gesamtgehalt	99,5% (1,76%) (p=0,326)	106% (1,72%) (p<0,001)	Signifikant (p=0,001)
SM/PCaa	101% (1,56%) (p=0,238)	106,5% (1,26%) (p<0,001)	Signifikant (p=0,002)

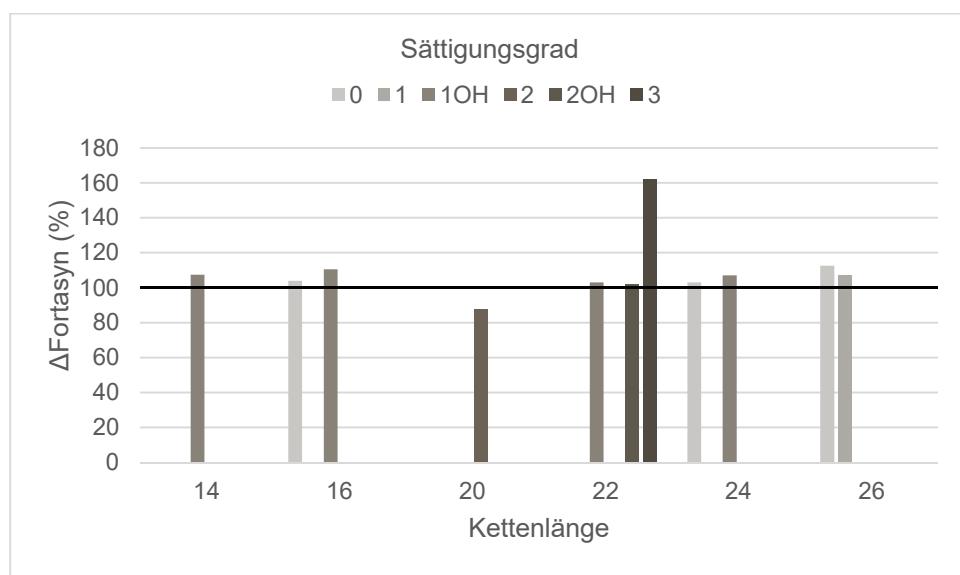
Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe zeigte sich nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Sphingomyelin-Gehaltes. Lediglich der Gehalt der Sphingomyelin-Spezies 20:2 zeigte sich reduziert, hier wurde jedoch im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Sphingomyeline zählen neben Phosphatidylcholin zu den wichtigsten Bestandteilen menschlicher Zellmembranen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass dem Verlust von neuronalen Membranen im Rahmen der Alzheimer Krankheit durch ein gesteigertes Substratangebot entgegengesteuert werden.

Des Weiteren werden Sphingomyeline mithilfe der Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase (SPT) synthetisiert und über die neutrale Sphingomyelinase (nSMase) abgebaut. Beide Enzyme unterliegen einer direkten Wechselwirkung mit AD.

Abbildung 108: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Sphingomyelinen in humanen Serumproben

In folgendem Diagramm ist die Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf die einzelnen Sphingomyelin-Spezies dargestellt, aufgeschlüsselt nach der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.

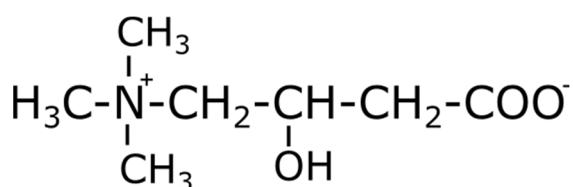


5.1.5 Auswirkung auf den Gehalt von Carnitin

Carnitin kann im menschlichen Körper selbst aus den essentiellen Aminosäuren Methionin und Lysin gebildet werden, wird jedoch zum größten Teil über die Nahrung aufgenommen. Es spielt eine entscheidende Rolle im menschlichen Energiemetabolismus. Um der β -Oxidation innerhalb der mitochondrialen Matrix zugeführt zu werden, müssen Fettsäuren zunächst die mitochondriale Membran überwinden. Insbesondere längerkettige Fettsäuren (>10 C-Atome) müssen hierzu zunächst in dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der β -Oxidation mithilfe der Carnitin-Acyltransferase an Carnitin gebunden werden. Erst dann kann das entstandene Acylcarnitin vermittelt durch die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase über die mitochondriale Membran transportiert werden.

Abbildung 109: Summenformel von Carnitin

Nach Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage



Mithilfe der folgenden Abbildungen werden nun die Veränderungen der Carnitine nach erfolgter Therapie mit Fortasyn respektive Placebo dargestellt.

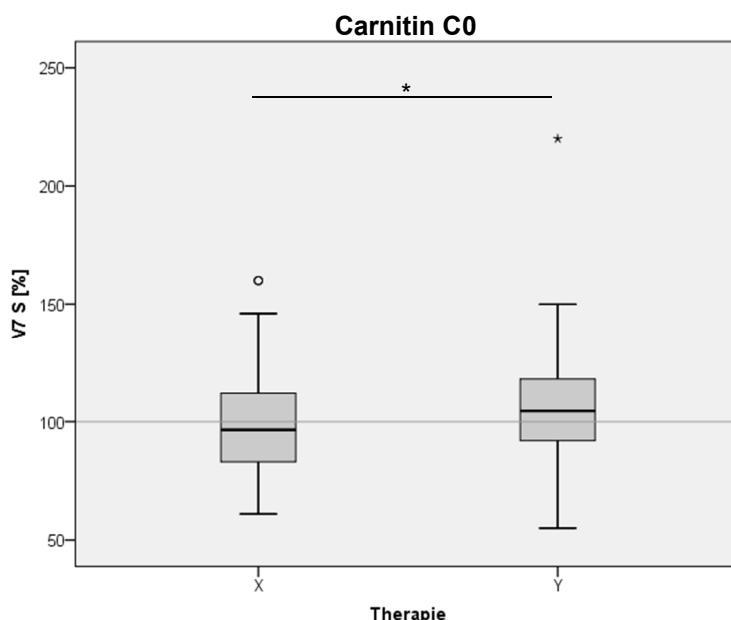


Abbildung 110: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C0 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C0 lag bei 96,5% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 2,1%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,31%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C0 ($p=0,012$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,268$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,011$).

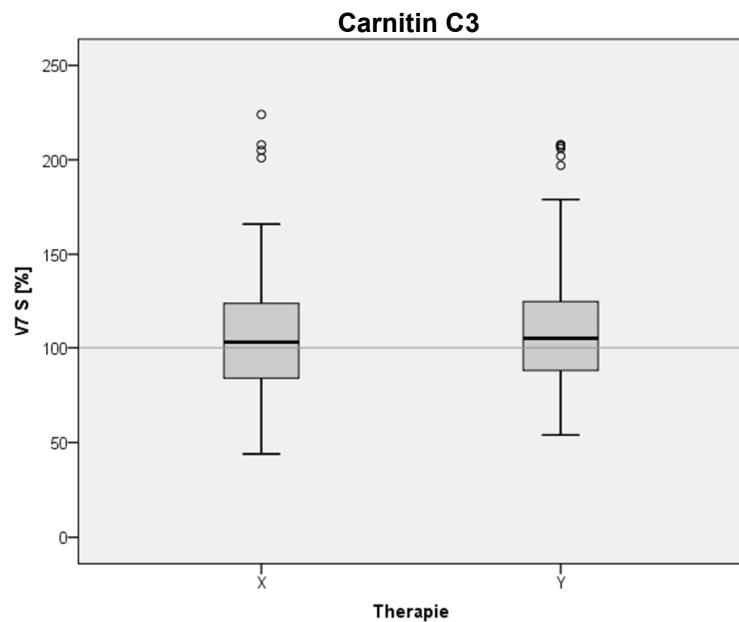


Abbildung 111: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Gehalt von Carnitin C3 im Median bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,33%, es wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,187$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,57%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C3 ($p=0,02$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p=0,383$).

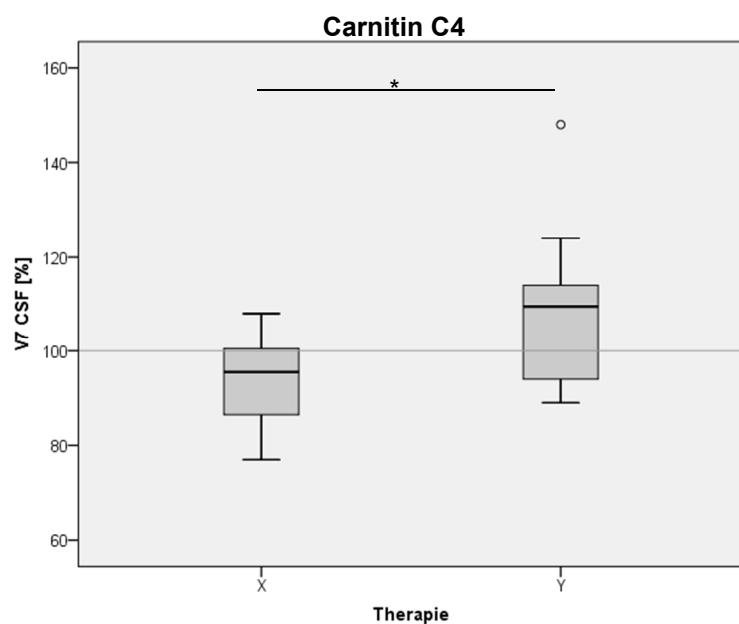


Abbildung 112: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C4 in humanen Liquorproben mittels Massenspektrometrie.

In humanen Liquorproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C4 nach Therapie mit Placebo (X) bei 95,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,65%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 109,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,16%. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C4 ($p=0,048$) nach Therapie mit Fortasyn, nach Therapie mit Placebo ein signifikanter Abfall ($p=0,033$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,011$). Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Serum- bzw. Vollblutproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

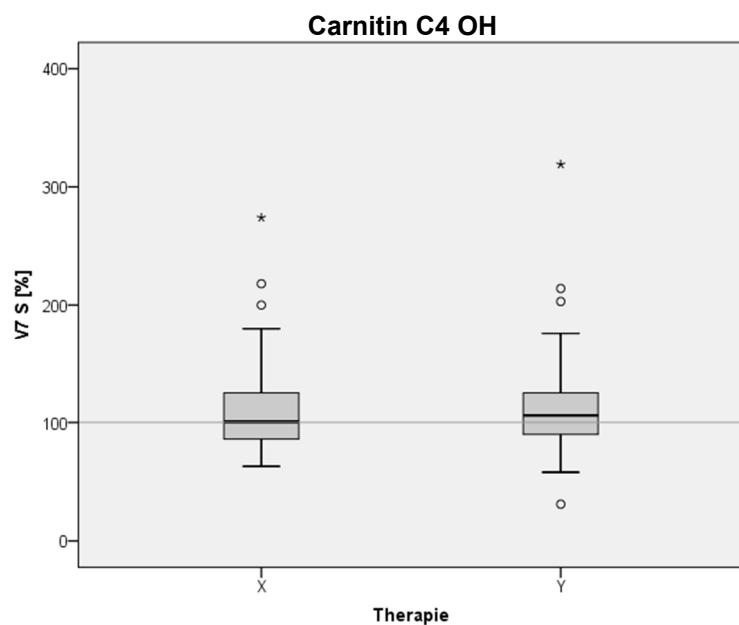


Abbildung 113: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C4 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C4 OH bei 100,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,45%, eine signifikante Veränderung konnte nicht erreicht werden ($p=0,094$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 106% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,6%, hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C4 OH ($p=0,019$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,594$).

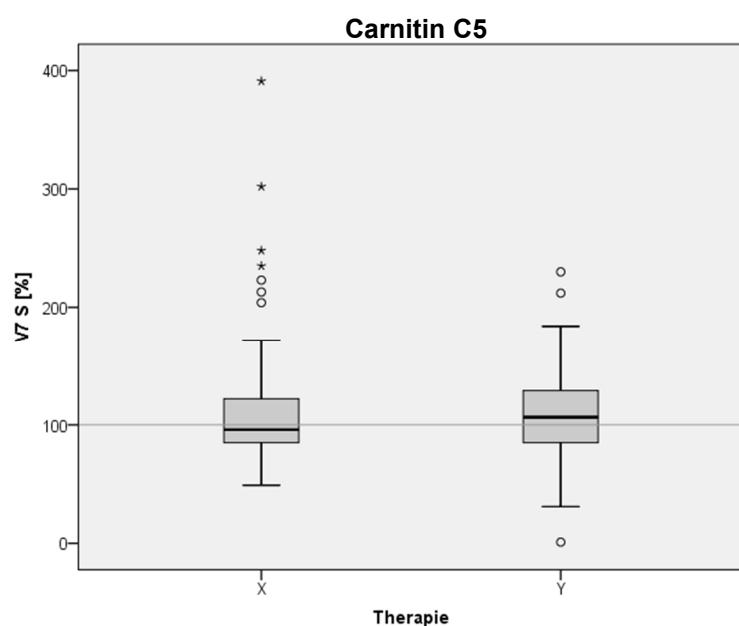


Abbildung 114: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C5 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 96,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,04%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,3%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5 beobachtet ($p=0,007$), in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,389$). Es wurde kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten nachgewiesen ($p=0,289$).

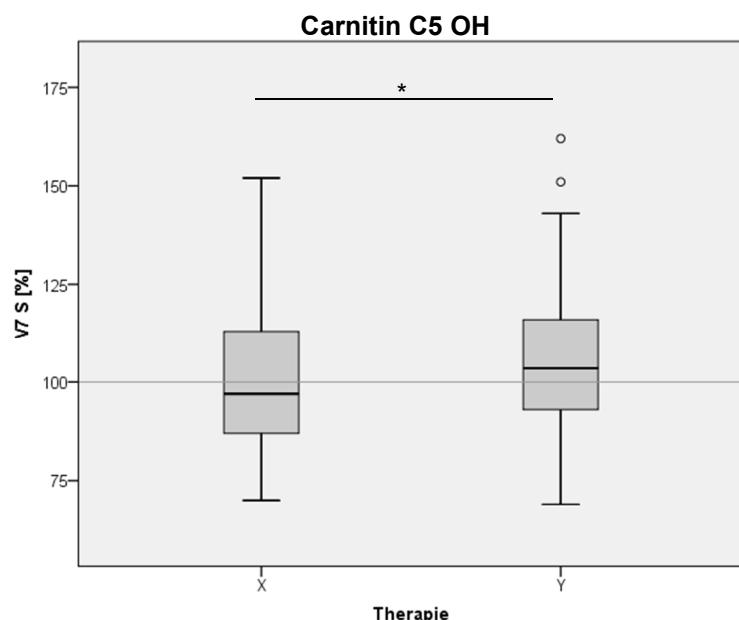
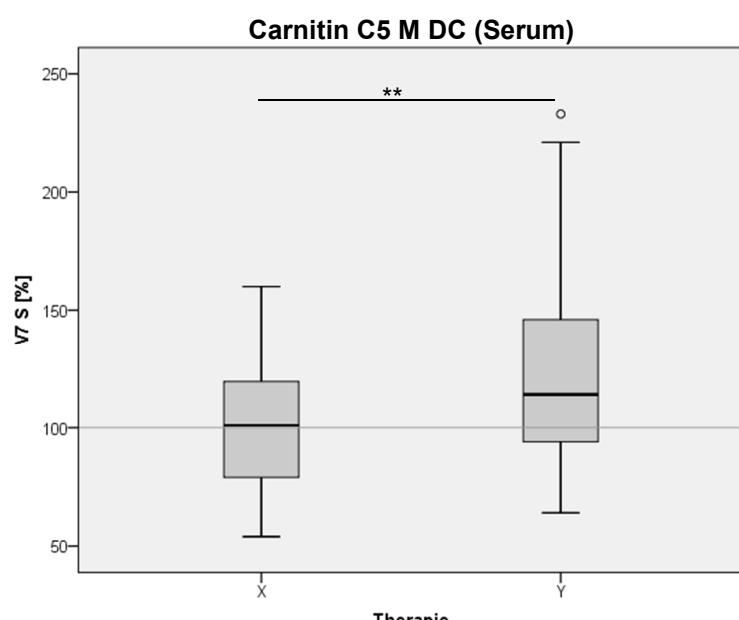


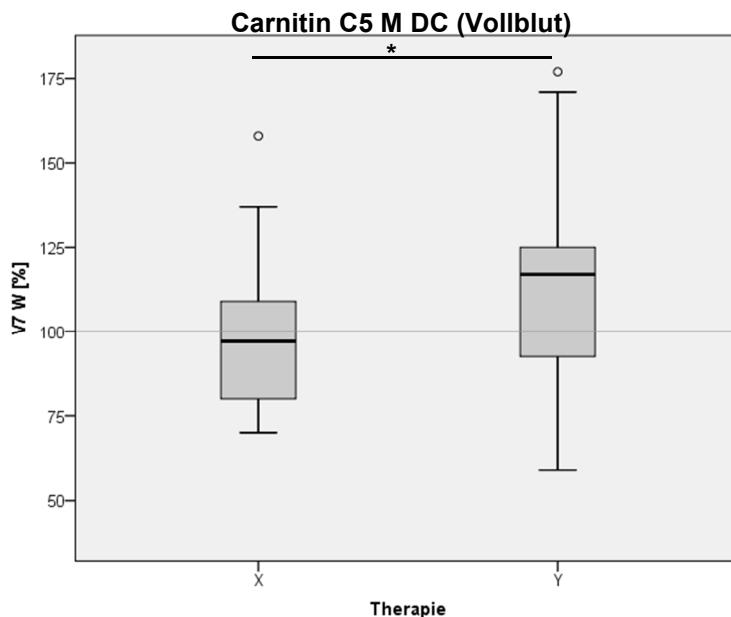
Abbildung 115: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C5 OH bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,75%, nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) bei 103,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,69%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5 OH ($p=0,013$), in der Placebo-Gruppe keine signifikante Veränderung ($p=0,511$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,017$).

Abbildung 116: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5 M DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C5 M DC nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) bei 101% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,72%, eine Signifikanz wurde nicht beobachtet ($p=0,449$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 114% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,94%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5 M DC ($p<0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).



In den entsprechenden Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C5 M DC in der Placebo-Gruppe (X) bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,78%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 118% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,95%.

In Übereinstimmung mit den Serumproben zeigte sich auch hier nach Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5 M DC ($p=0,006$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,784$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,031$).

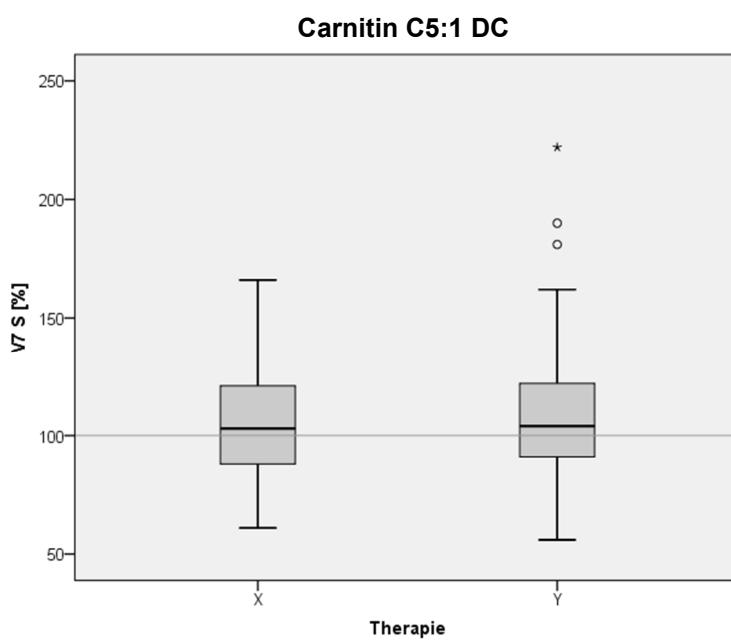


Abbildung 117: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C5:1 DC in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C5:1 DC bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,43%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei 104% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,84%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5:1 DC beobachtet ($p=0,021$), in der Placebo-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,079$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,626$).

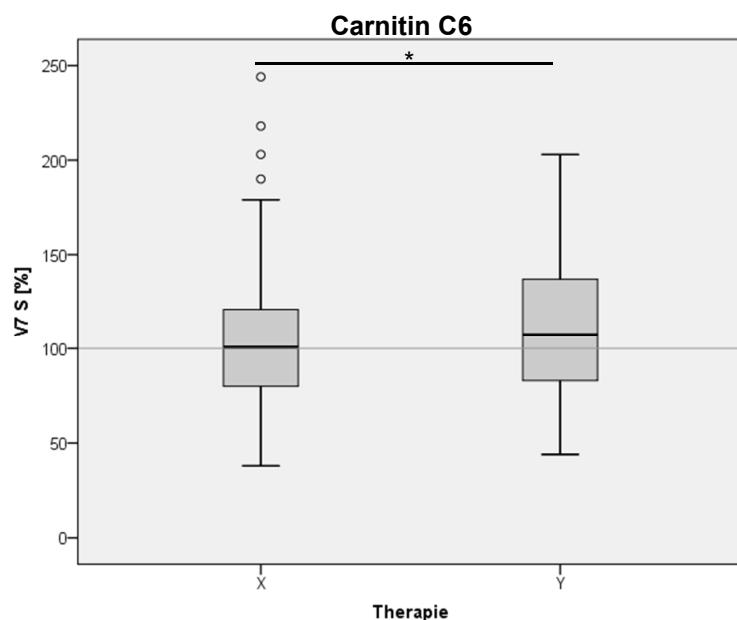


Abbildung 118: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C6 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 100,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,58%, eine signifikante Veränderung wurde nicht beobachtet ($p=0,964$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,25%, hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C6 ($p=0,003$). Ebenfalls im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$).

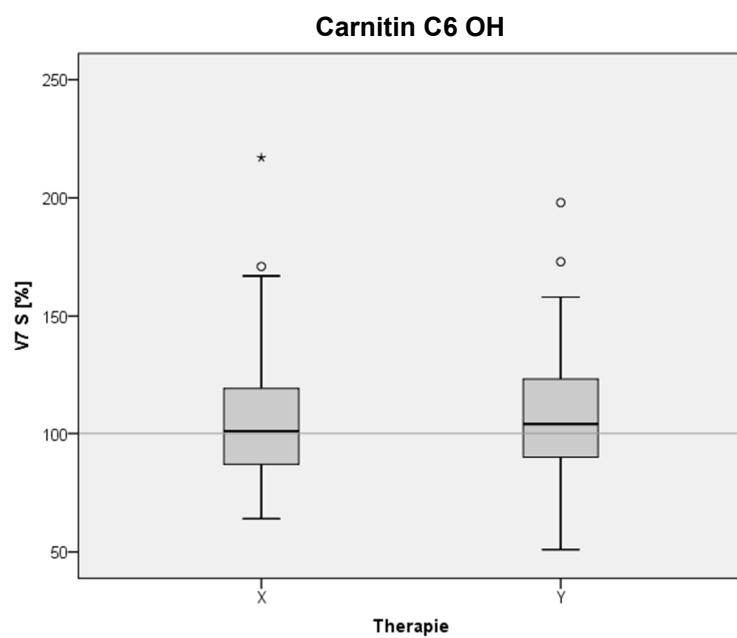


Abbildung 119: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C6 OH lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 101% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,57%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 104% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,52%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C6 OH nachgewiesen ($p=0,007$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,205$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,318$).

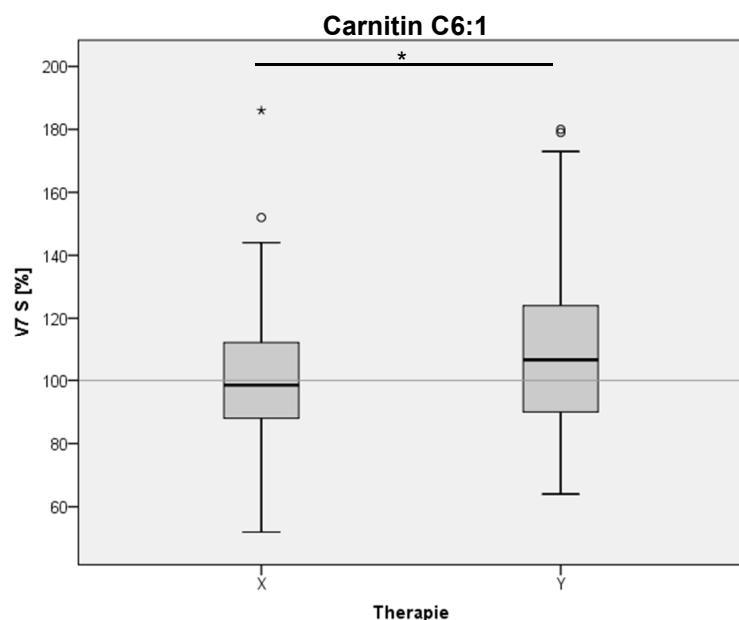
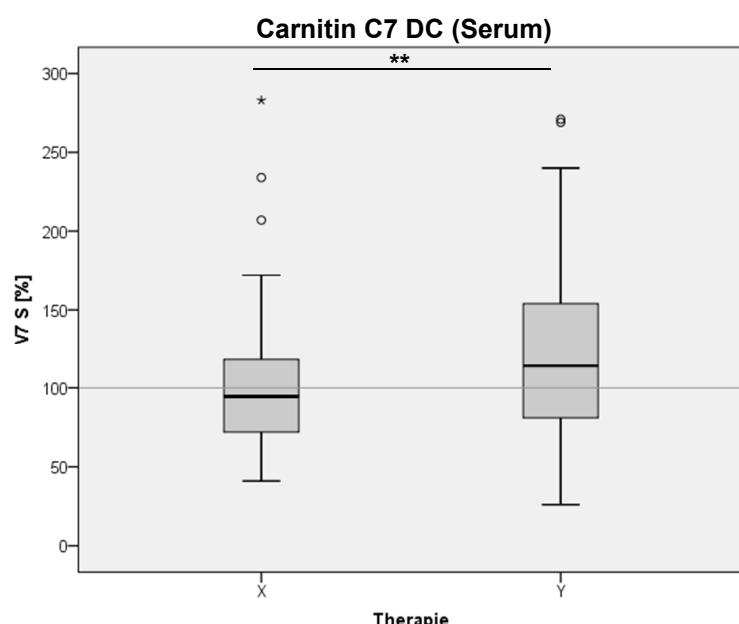


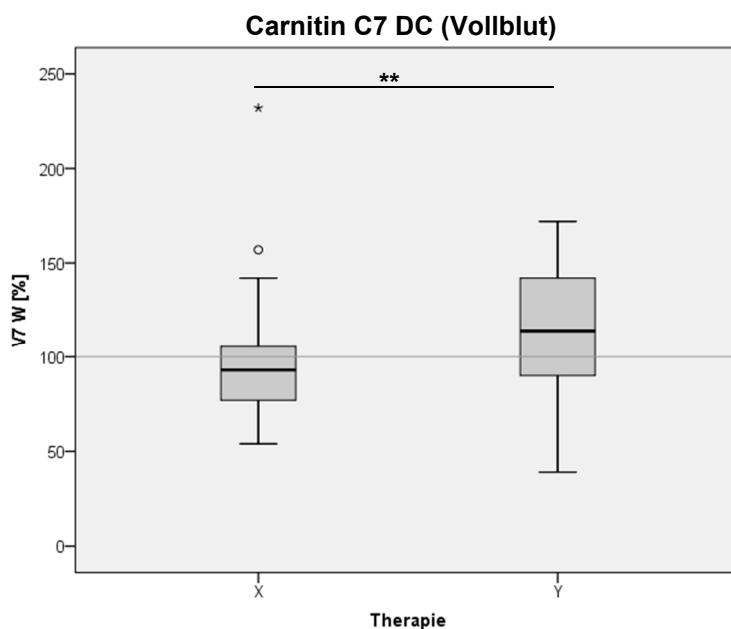
Abbildung 120: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C6:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C6:1 bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,99%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,859$). Nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,55%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C6:1 ($p=0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,01$).

Abbildung 121: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C7 DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C7 DC in der Placebo-Gruppe (X) bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,94%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p=0,177$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 114% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,97%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C7 DC ($p=0,001$). Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).



In entsprechenden Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C7 DC in der Placebo-Gruppe (X) bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,51%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 114% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,38%.

Nach Therapie mit Fortasyn wurde übereinstimmend mit den Serumproben ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C7 DC beobachtet ($p=0,032$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,062$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,007$).

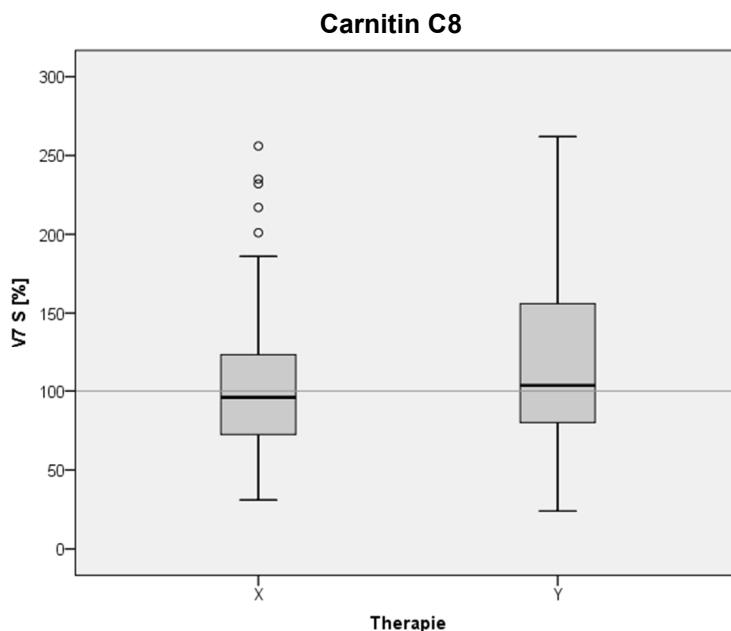
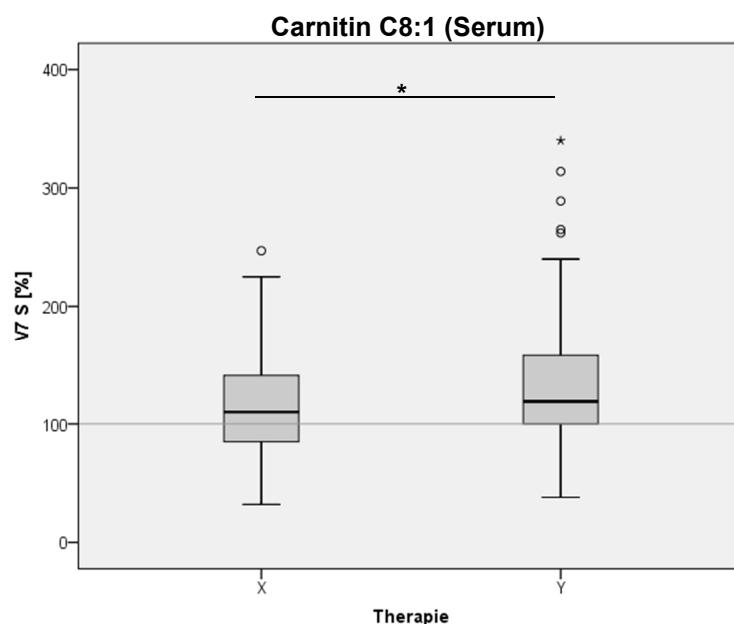


Abbildung 122: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C8 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C8 lag in humanen Serumproben nach Therapie mit Placebo (X) bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,51%, nach entsprechender Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 103,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,23%.

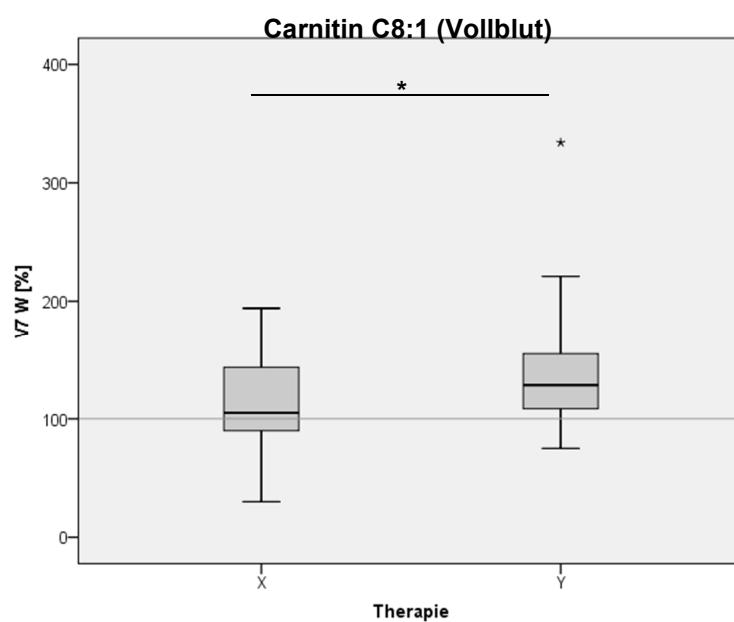
In der Fortasyn-Gruppe wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C8 nachgewiesen ($p=0,01$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,84$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,097$).

Abbildung 123: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C8:1 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Carnitin C7 DC lag in den Serumproben nach Therapie mit Placebo (X) bei 110% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,15%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 121% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,48%.

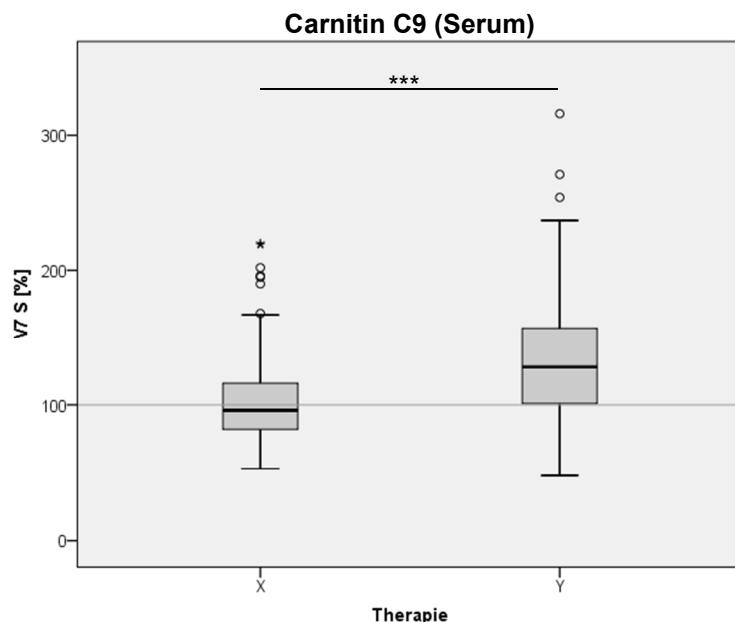
Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,001$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C8:1. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,011$).



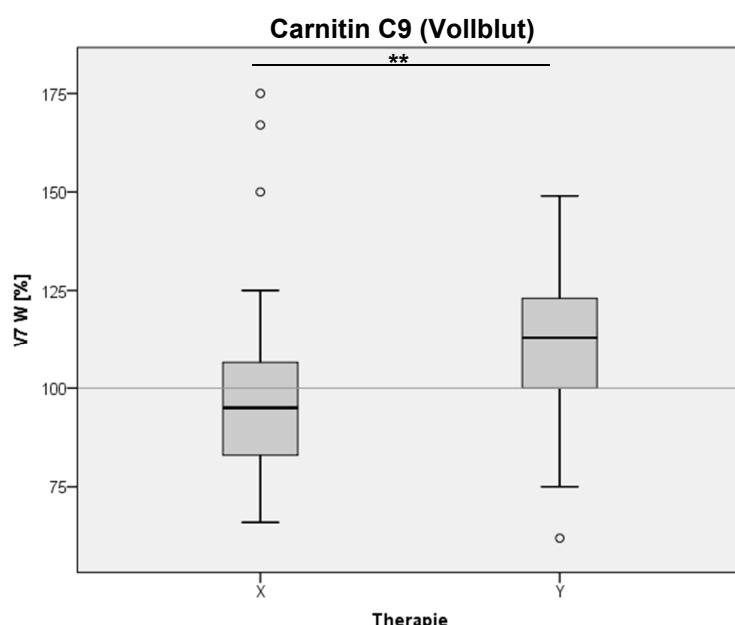
In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C5:1 in der Placebo-Gruppe (X) bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,92%, eine Signifikanz wurde nicht beobachtet ($p=0,094$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 128,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 8,7%, hier zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C5:1 ($p<0,001$). In Übereinstimmung mit den Serumproben zeigte auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten einen signifikanten Unterschied ($p=0,026$).

Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

Abbildung 124: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C9 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C9 nach Therapie mit Placebo (X) bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,42%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,782$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 128% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,91%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C9 ($p<0,001$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen ($p<0,001$).



Der Median des Gehalts von Carnitin C9 in humanen Vollblutproben lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,22%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 113% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,79%.

In Übereinstimmung mit den Serumproben wurde nach Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C9 nachgewiesen ($p=0,002$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,235$). Ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$).

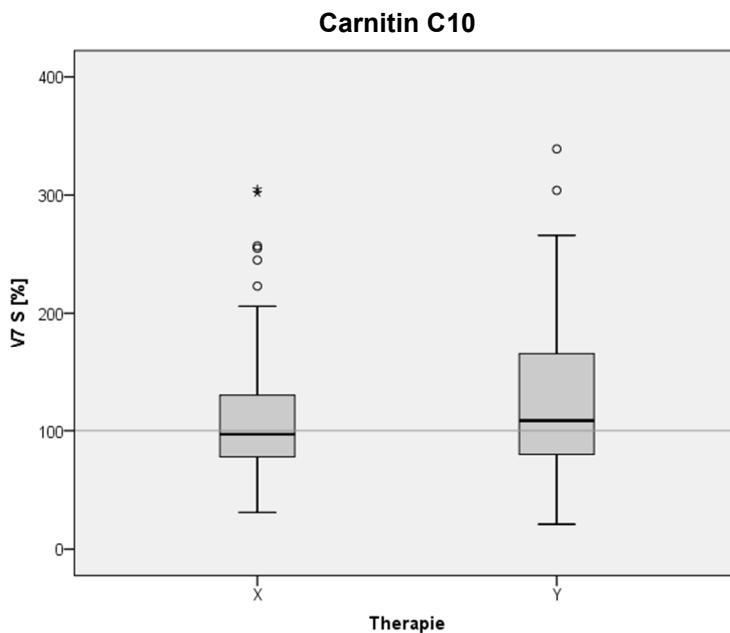


Abbildung 125: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Gehalt von Carnitin C10 im Median bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,48%, eine Signifikanz wurde nicht nachgewiesen ($p=0,649$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 108,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,15%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C10 ($p=0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,064$).

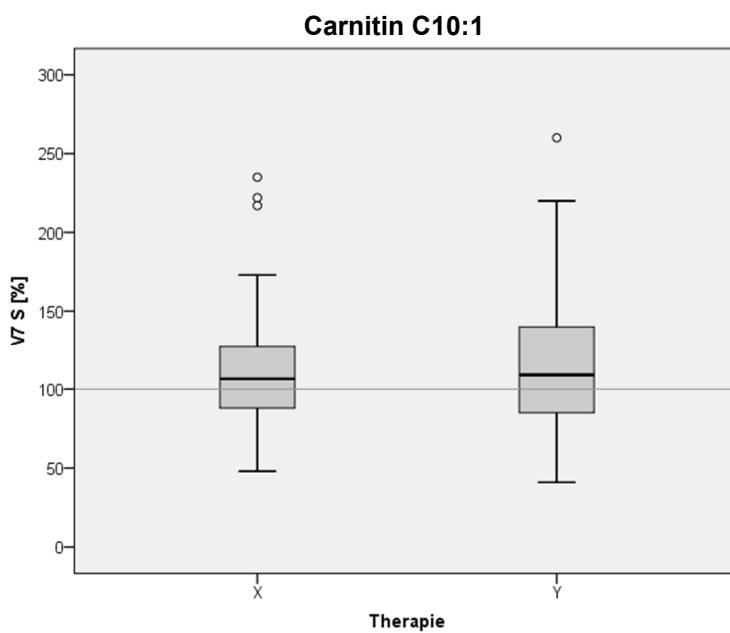
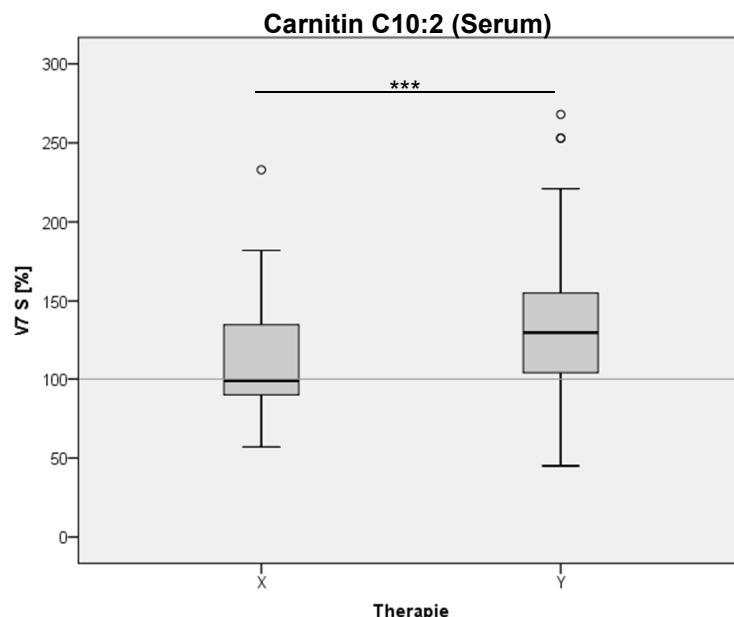


Abbildung 126: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C10:1 bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,42%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 109% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,28%.

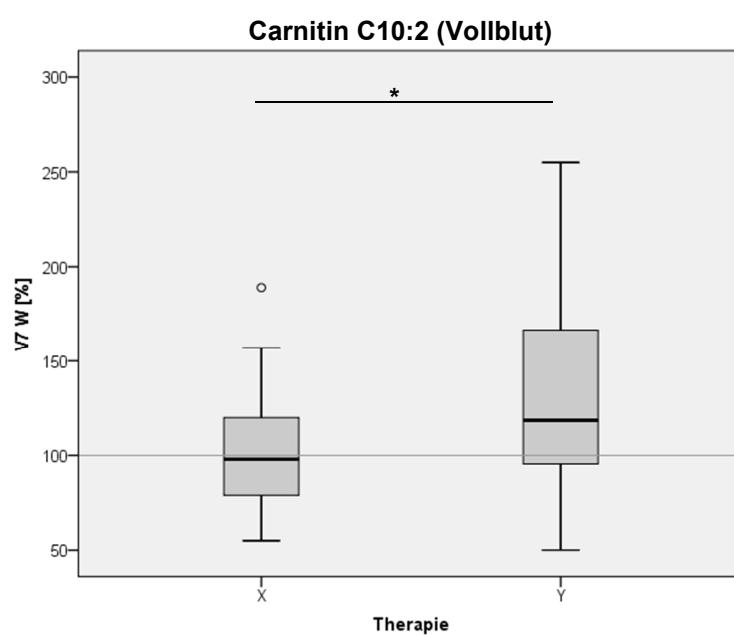
Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C10:1 nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,005$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,063$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied werden ($p=0,375$).

Abbildung 127: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C10:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C10:2 in humanen Serumproben bei 99% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,22%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 131% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,11%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,022$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) zeigte sich eine signifikante Veränderung des Gehalts von Carnitin C10:2, der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C10:2 in der Placebo-Gruppe (X) bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,15%, hier wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,928$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 118,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 9,45%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C10:2 ($p=0,005$). Übereinstimmend mit den Serumproben zeigte sich im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten ein signifikanter Unterschied ($p=0,018$).

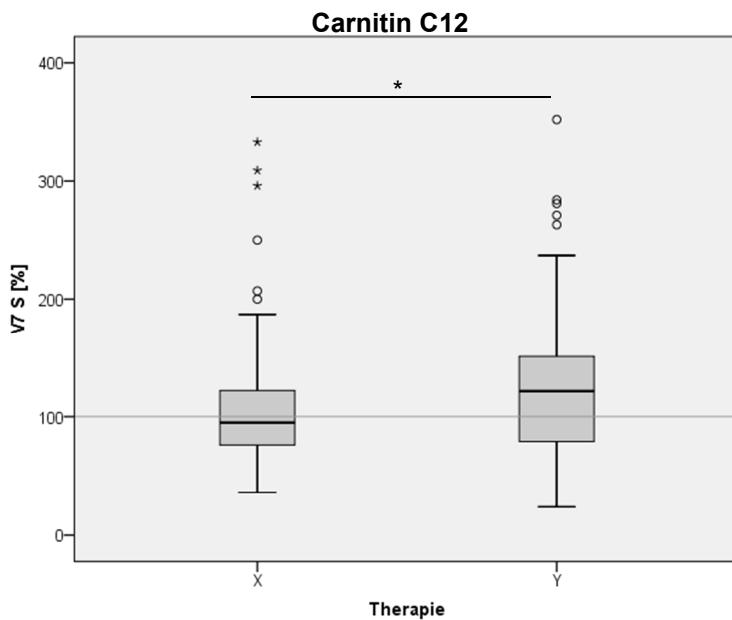


Abbildung 128: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Gehalt von Carnitin C12 lag im Median in der Placebo-Gruppe (X) bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,38%, eine Signifikanz wurde nicht beobachtet ($p=0,953$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 121,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,92%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C12 ($p<0,001$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,01$).

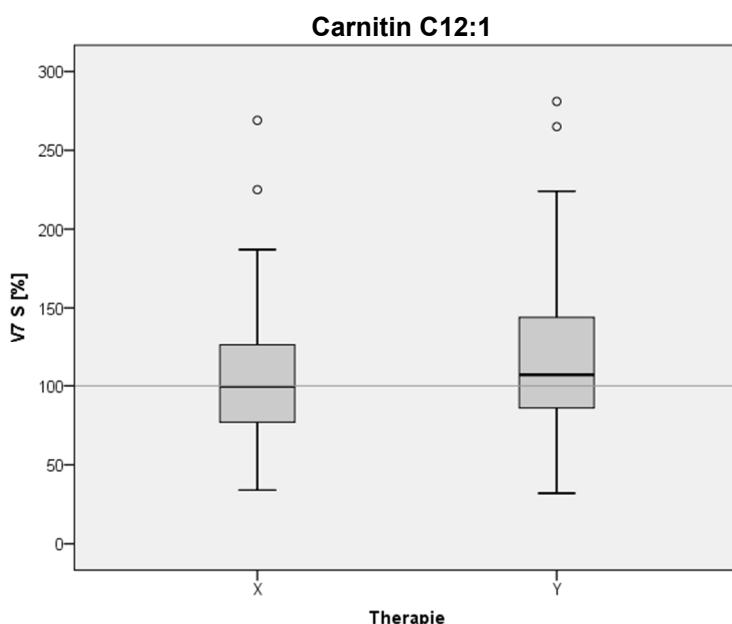
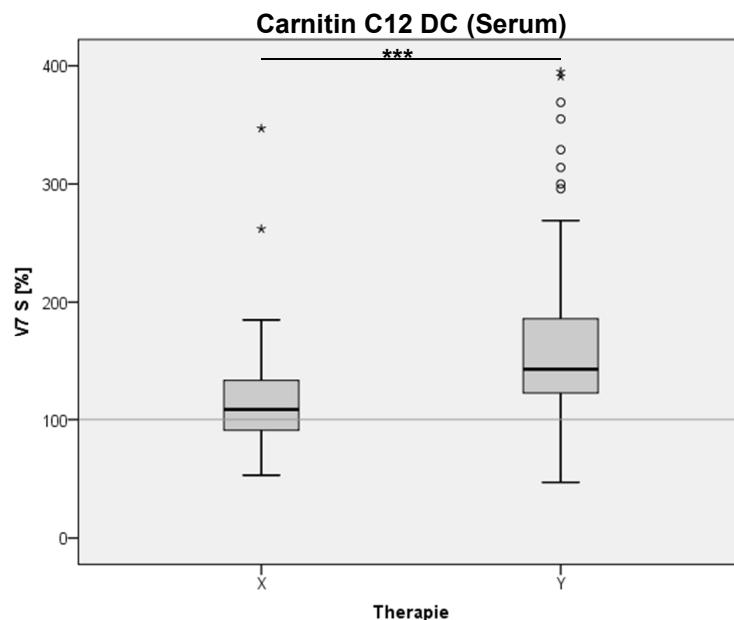


Abbildung 129: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12:1 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts von Carnitin C12:1 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 99,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,92%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,81%.

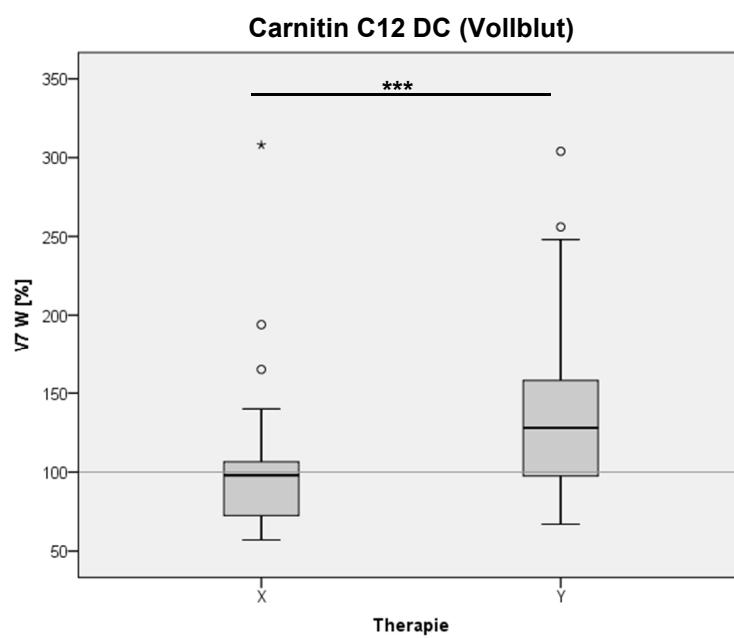
Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C12:1 ($p=0,005$), in der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,815$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,062$).

Abbildung 130: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C12 DC in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



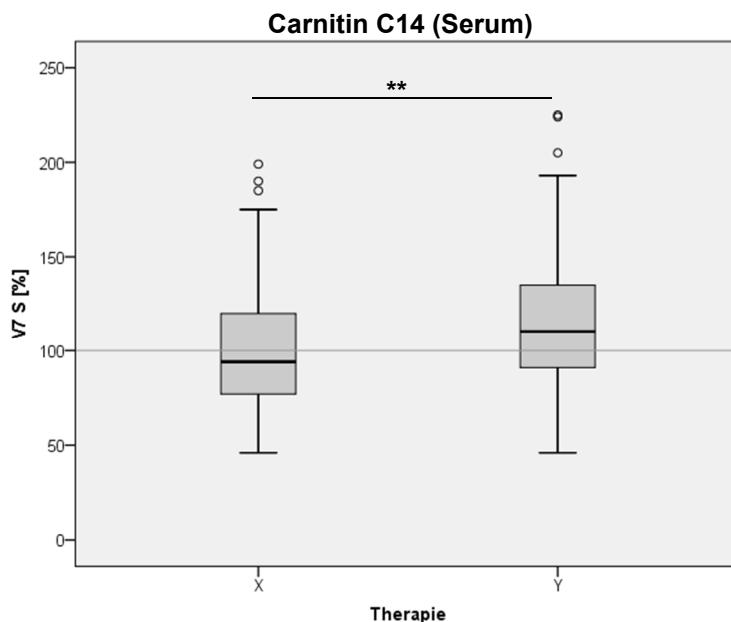
In humanen Serumproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C12 DC in der Placebo-Gruppe (X) bei 108,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,1%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 143% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,81%.

Es wurde sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,001$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C12 DC nachgewiesen, ebenfalls der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

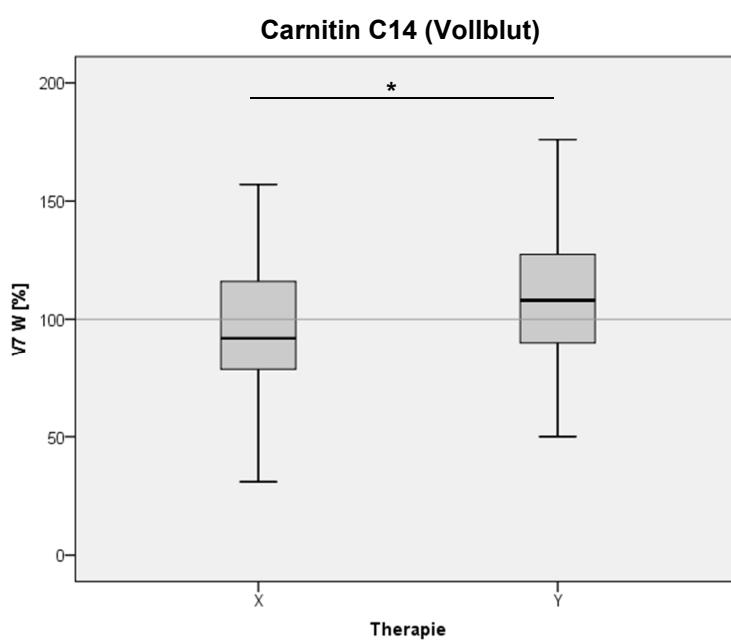


Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C12 DC in Vollblutproben bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 7,97%, es zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,262$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 128% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 10,06%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C12 DC ($p<0,001$). Auch in den Vollblutproben zeigte der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Abbildung 131: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

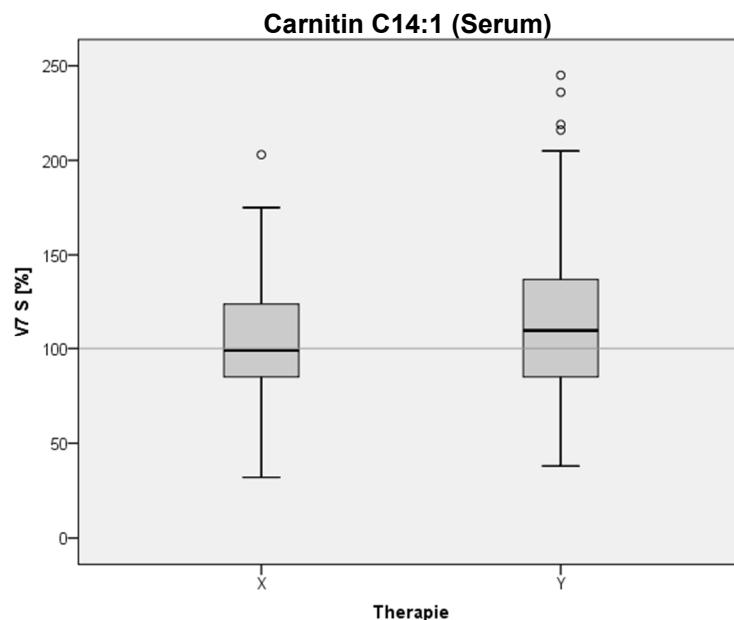


Nach Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C14 in den Serumproben bei 94,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,43%, es zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,847$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 110,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,79%, hier wurde ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14 beobachtet ($p<0,001$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,005$).

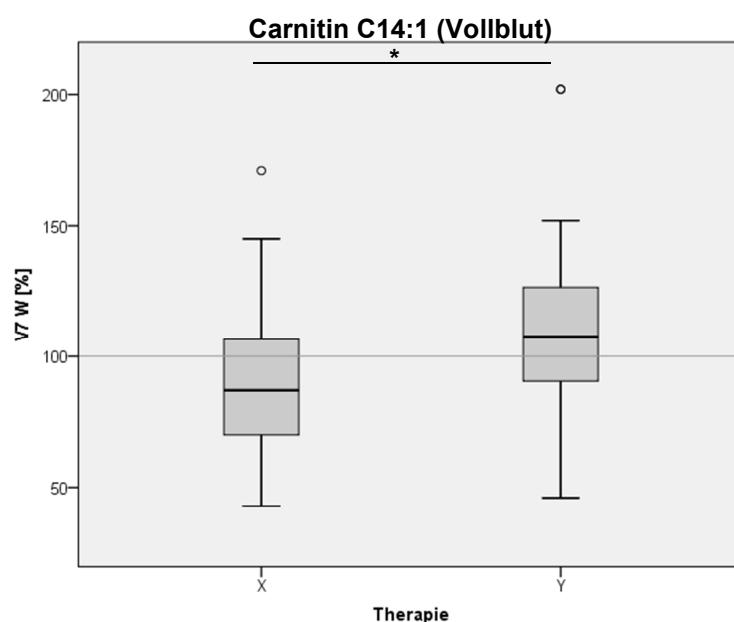


In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C14 in der Placebo-Gruppe (X) bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,78%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,52%. In Übereinstimmung mit den Serumproben zeigte sich nach Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14 ($p=0,023$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,432$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,023$).

Abbildung 132: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:1 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

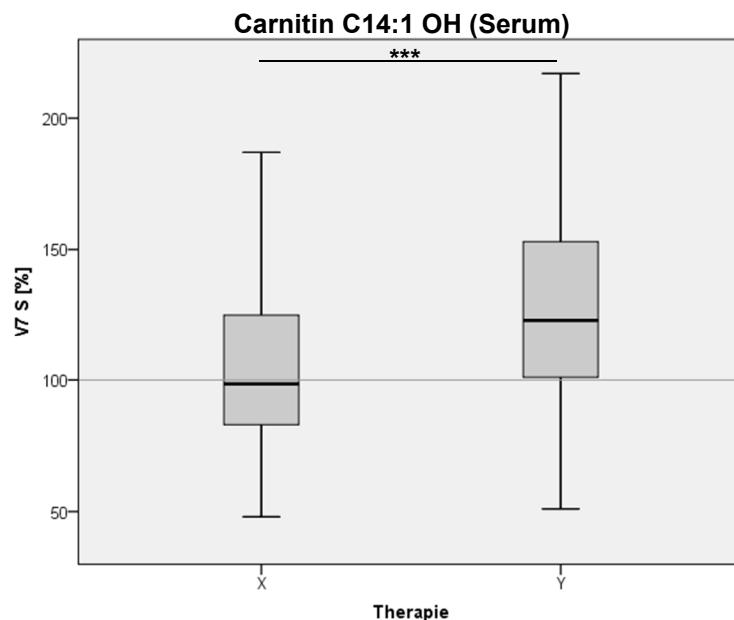


Der Median des Gehalts von Carnitin C14:1 lag in der Placebo-Gruppe (X) in humanen Serumproben bei 99% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,17%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,367$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 110% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,2%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:1 ($p=0,005$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,131$).

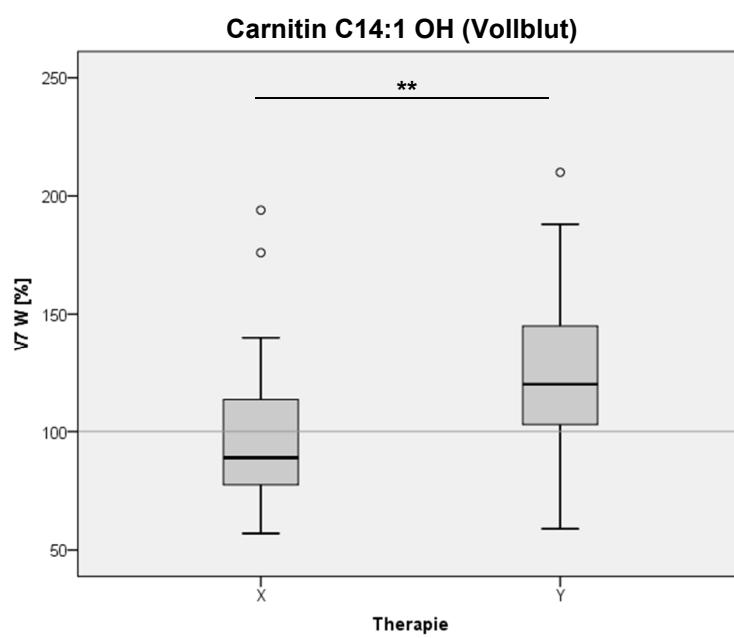


In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C14:1 bei 87% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 4,88%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 107,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 6,38%. Nach Therapie mit Placebo zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts von Carnitin C14:1 ($p=0,027$), nach Therapie mit Fortasyn wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,186$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,012$).

Abbildung 133: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:1 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C14:1 OH in humanen Serumproben bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,84%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p=0,459$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 123% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,63%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:1 OH ($p<0,001$). Ebenfalls im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen ($p<0,001$).



In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C14:1 OH in den Vollblutproben bei 98,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,24%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 123% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,79%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich übereinstimmend mit den Serumproben ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:1 OH ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde auch hier keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,533$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).

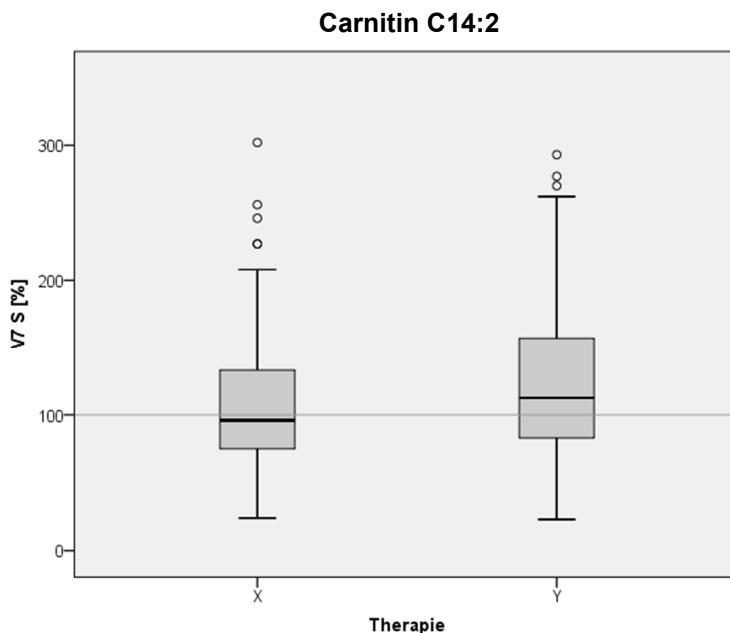
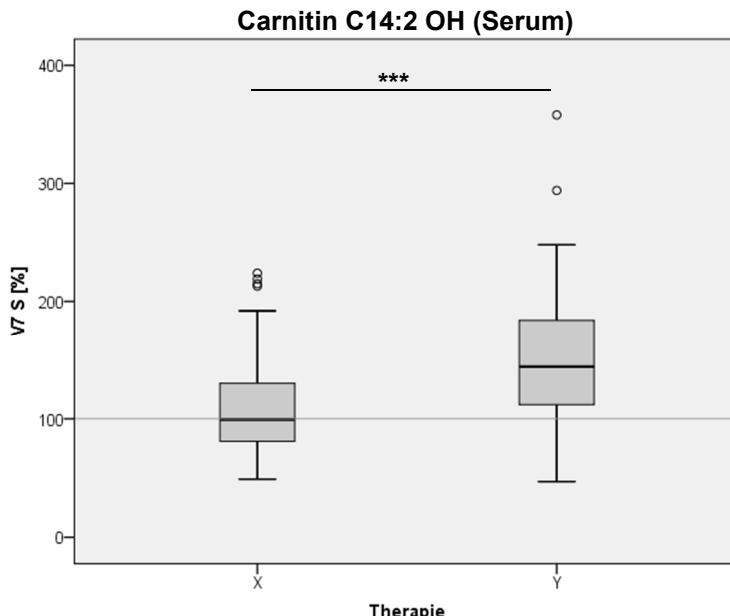


Abbildung 134: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:2 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

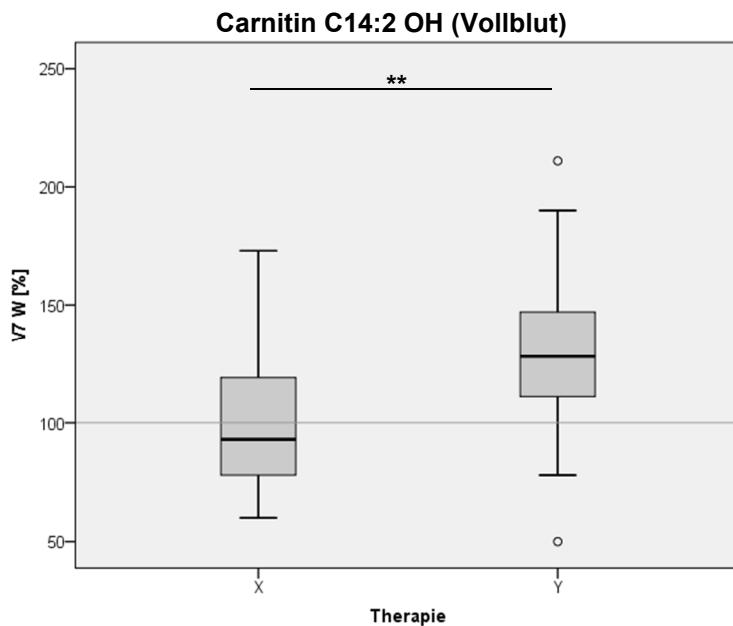
Der Median des Gehalts von Carnitin C14:2 lag nach Therapie mit Placebo (X) bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,35%, es wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,607$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 112,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,96%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:2 ($p=0,002$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,085$).

Abbildung 135: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C14:2 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C14:2 OH nach Therapie mit Placebo (X) bei 99,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,89%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 144% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,17%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich übereinstimmend mit den Serumproben ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:2 OH ($p<0,001$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,33$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte hier ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$).



Der Median des Gehalts von Carnitin C14:2 OH lag in humanen Vollblutproben nach Therapie mit Placebo (X) bei 94% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,98%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p=0,909$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 128% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,85%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C14:2 OH ($p<0,001$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde, wie in den Serumproben, ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,001$).

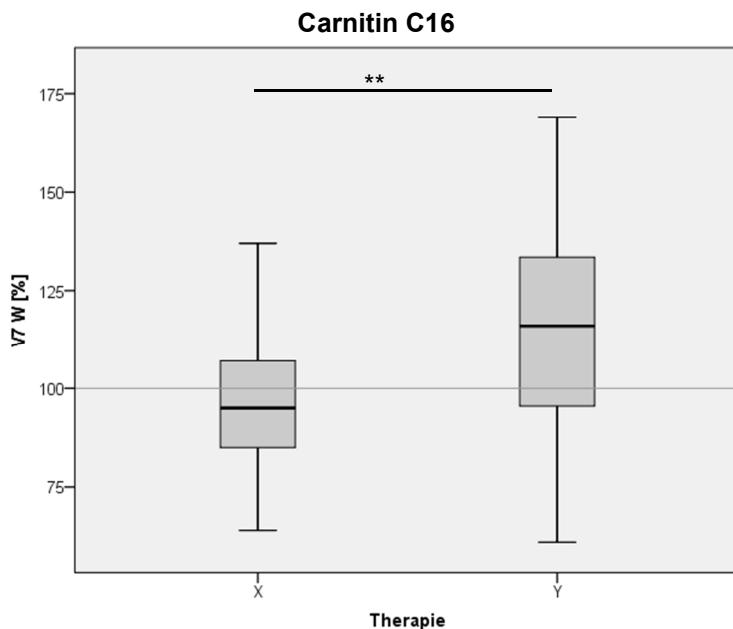


Abbildung 136: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

In humanen Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C16 nach Therapie mit Placebo (X) bei 95% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,08%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 116% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,5%. Nach Therapie mit Fortasyn wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C16 nachgewiesen ($p=0,006$), nach Therapie mit Placebo zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,128$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$). Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Serum- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

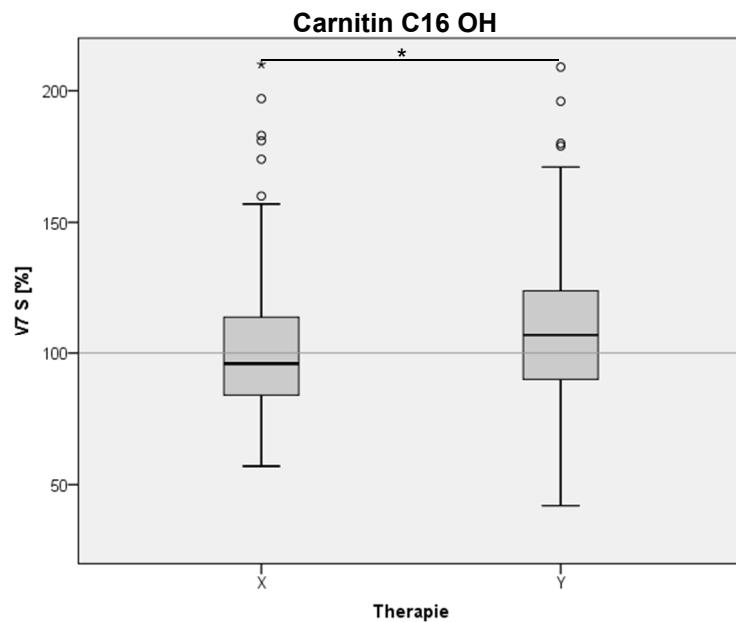


Abbildung 137: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16 OH in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C16 OH bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,00%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,99%.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C16 OH nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,021$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,51$). Der Vergleich der beiden Therapien zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,039$).

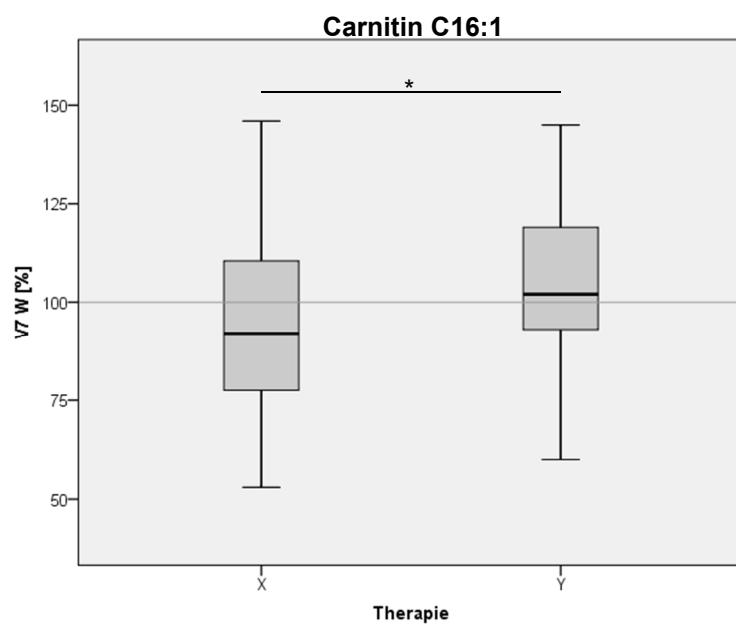


Abbildung 138: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:1 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

In humanen Vollblutproben lag der Gehalt von Carnitin C16:1 nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 92% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,99%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 103% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,97%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C16:1 ($p=0,071$), nach Therapie mit Placebo ein nicht-signifikanter Abfall ($p=0,169$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$).

Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Serum- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

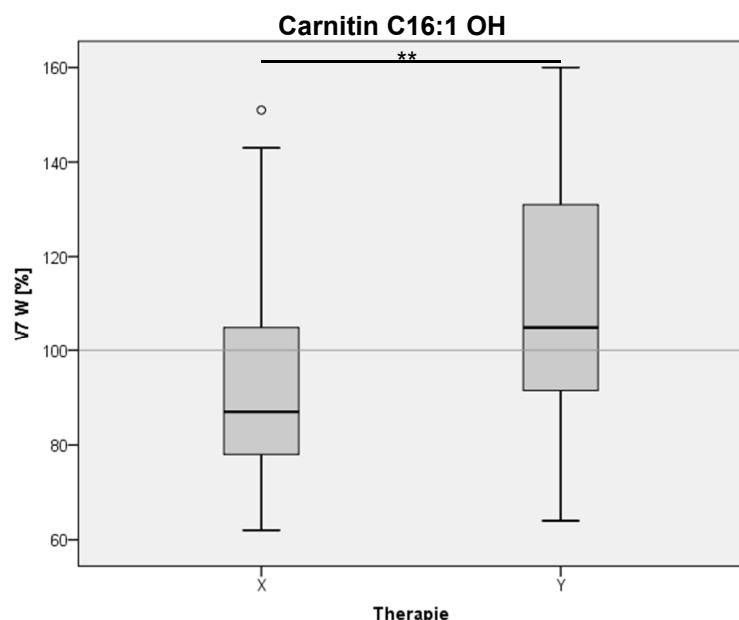
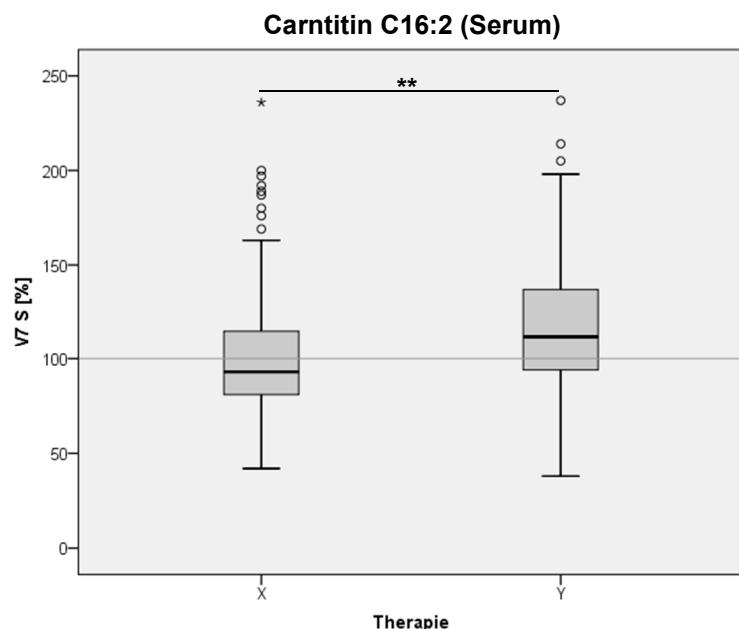


Abbildung 139: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:1 OH in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

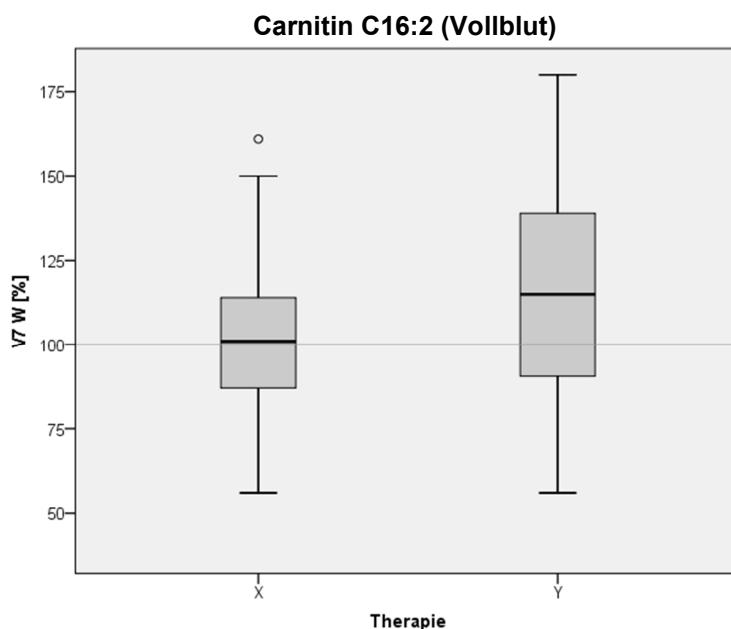
In der Placebo-Gruppe (X) lag der Gehalt von Carnitin C16:1 OH in humanen Vollblutproben im Median bei 87% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,91%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 105% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,59%. Sowohl nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,078$), als auch nach Therapie mit Placebo ($p=0,061$) wurde keine Signifikanz nachgewiesen, der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$).

Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Serum- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

Abbildung 140: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:2 in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



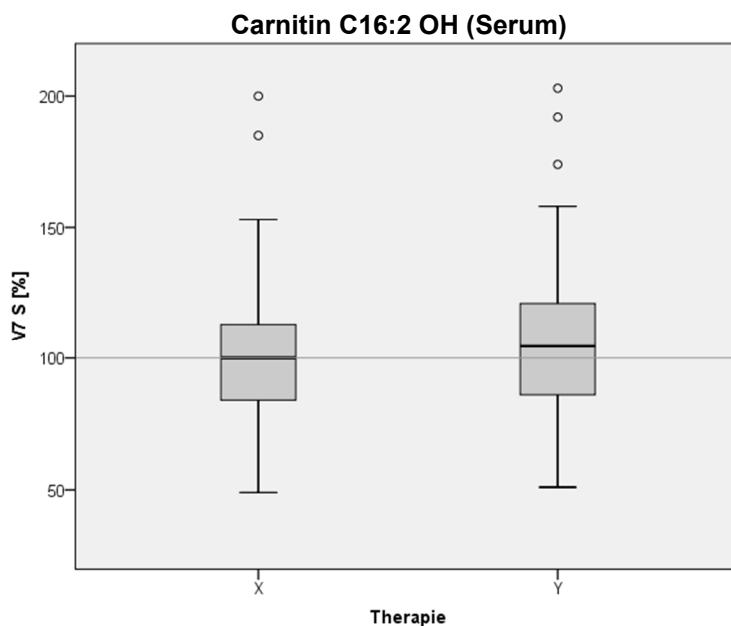
In den Serumproben lag der Gehalt von Carnitin C16:2 nach Therapie mit Placebo (X) im Median bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,63%, eine Signifikanz zeigte sich nicht ($p=0,693$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 112% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,82%, es zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg ($p<0,001$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$).



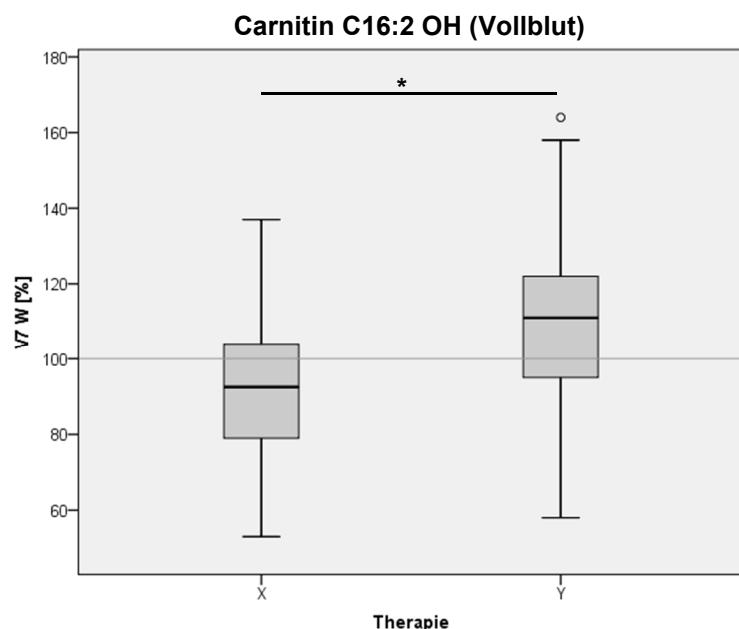
In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts von Carnitin C16:2 bei 102% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,14%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 115% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 5,51%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich in Übereinstimmung mit den Serumproben ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C16:2 ($p=0,019$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung nachgewiesen ($p=0,632$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,181$).

Abbildung 141: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C16:2 OH in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



Der Median des Gehalts von Carnitin C16:2 OH lag in den Serumproben nach Therapie mit Placebo (X) bei 100% ($p=0,924$) des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,44%. In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Median bei 104,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,76%, hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg ($p=0,031$), der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,085$).



In den Vollblutproben lag der Median des Gehalts von Carnitin C16:2 nach Therapie mit Placebo (X) bei 93% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,52%. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 111% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 4,87%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C16:2 ($p=0,055$), nach Therapie mit Placebo ein nicht-signifikanter Abfall ($p=0,169$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$).

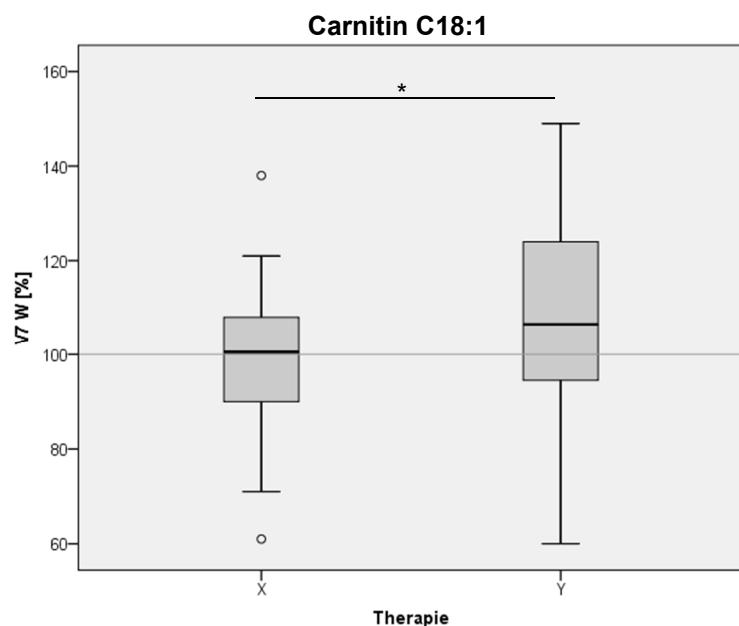


Abbildung 142: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C18:1 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

Nach 24-monatiger Therapie mit Placebo (X) lag der Gehalt von Carnitin C18:1 in den Vollblutproben im Median bei 100% ($p=0,262$) des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,61%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 106,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,71%. In der Fortasyn-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C18:1 ($p=0,039$), auch im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,019$).

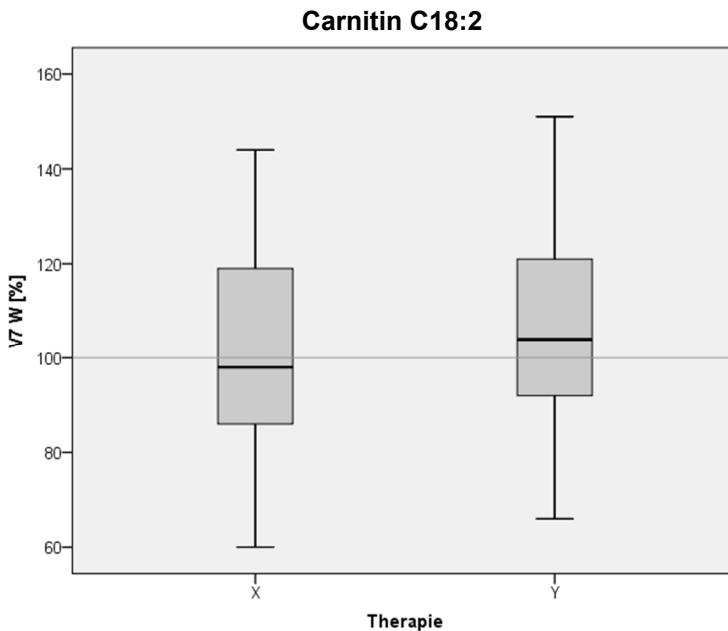
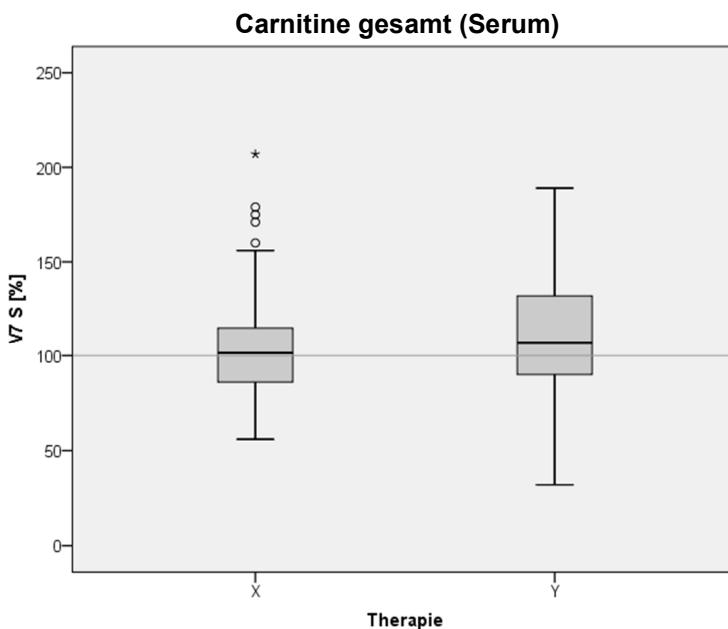


Abbildung 143: Quantitative Bestimmung des Gehalts von Carnitin C18:2 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

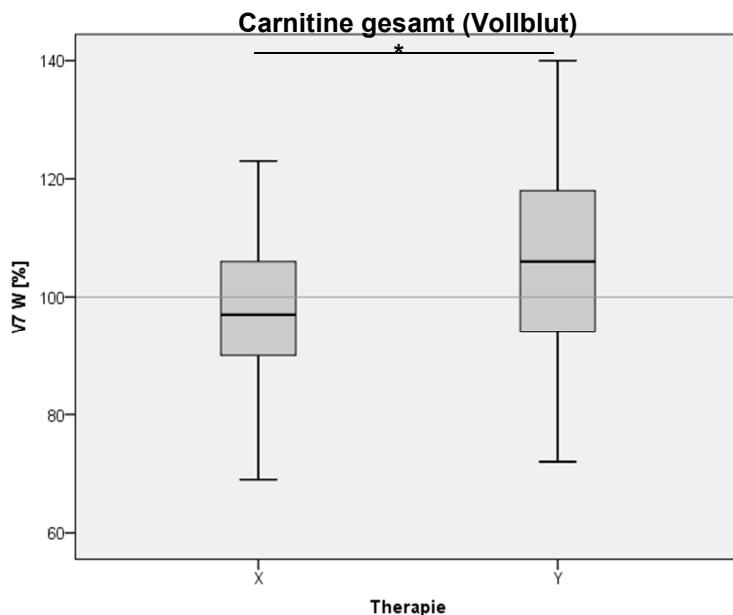
Der Median des Gehalts von Carnitin C18:2 lag in humanen Vollblutproben nach Therapie mit Placebo (X) bei 96% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,8%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,932$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 105,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,82%, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts von Carnitin C18:2 ($p=0,048$). Nach 24 Monaten zeigte der Vergleich der beiden Therapien keinen signifikanten Unterschied ($p=0,119$).

Abbildung 144: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller Carnitine in humanen Serum- und Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.



In den Serumproben lag der Median des Gehalts aller Carnitine nach Therapie mit Placebo (X) bei 101,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,75%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 107% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,04%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts aller Carnitine ($p=0,003$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,415$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,112$).



In der Placebo-Gruppe (X) lag der Median des Gehalts aller Carnitine in humanen Vollblutproben bei 97% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 1,95%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 106% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,11%. Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des Gehalts aller Carnitine ($p=0,067$), nach Therapie mit Placebo ein nicht-signifikanter Abfall ($p=0,079$). Im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,016$).

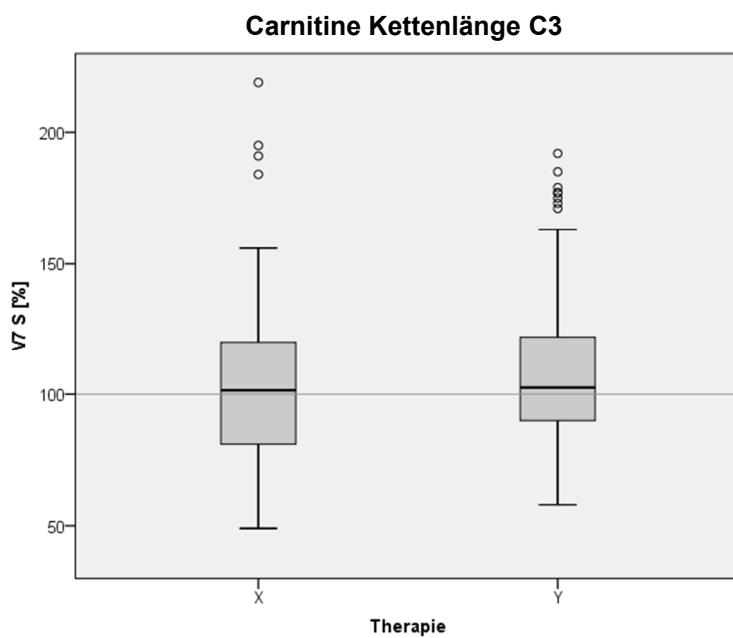


Abbildung 145: Quantitative Bestimmung des Gehalts aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C3 in humanen Serumproben mittels Massenspektrometrie.

Der Median des Gehalts aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C3 lag in der Placebo-Gruppe (X) bei 101,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,97%, eine signifikante Veränderung zeigte sich nicht ($p=0,249$). Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 102,5% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,98%, hier wurde ein signifikanter Anstieg des Gehalts aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C3 nachgewiesen ($p=0,032$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,415$).

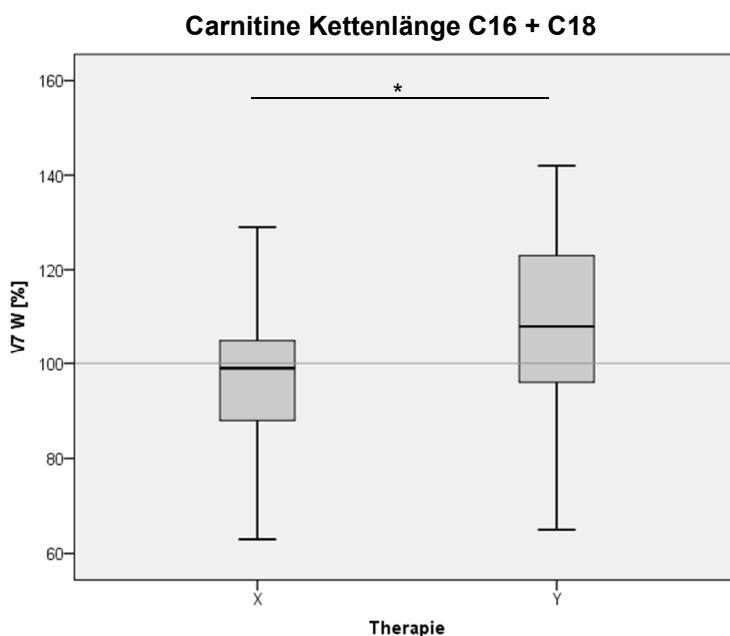


Abbildung 146: Quantitative Bestimmung des Gehalts der Summe aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C16 und C18 in humanen Vollblutproben mittels Massenspektrometrie.

In der Placebo-Gruppe (X) lag der Gehalt der Summe aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C16 und C18 im Median bei 98% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 2,3%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei 108% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 3,47%.

Nach Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gehalts der Summe aller Carnitine mit einer Kettenlänge von C16 und C18 ($p=0,035$), nach Therapie mit Placebo wurde keine signifikante Veränderung beobachtet ($p=0,158$). Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,012$).

Die Bestimmung des entsprechenden Carnitin-Gehalts aus humanen Serum- bzw. Liquorproben lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Fortasyn-Gruppe.

Tabelle 26: Zusammenfassung der Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn und Placebo auf den Gehalt von Carnitin in humanen Serumproben

Δ Placebo: Veränderung unter Placebo-Therapie, Δ Fortasyn: Veränderung unter Fortasyn-Therapie, StabW: Standardabweichung des Mittelwerts, Sign.: Signifikanz

Carnitin	Δ Placebo (%)		Δ Fortasyn (%)		Placebo vs. Fortasyn (Sign.)
	(StabW)	(Sign.)	(StabW)	(Sign.)	
	Anteil an Gesamt-Carnitin	Anteil an Gesamt-Carnitin	Anteil an Gesamt-Carnitin		
C0	96,5% (2,1%) ($p=0,268$) 39,3%		104,5% (2,31%) ($p=0,012$) 35,54%		Signifikant ($p=0,011$)
C3	103% (3,33%) ($p=0,187$) 6,27%		105% (3,57%) ($p=0,02$) 5,48%		Nicht signifikant ($p=0,383$)
C4 OH	100,5% (3,45%) ($p=0,094$) 1,42%		106% (3,6%) ($p=0,019$) 1,25%		Nicht signifikant ($p=0,594$)

C5	96,5% (5,04%) (p=0,389) 3,1%	106,5% (3,3%) (p=0,007) 2,85%	Nicht signifikant (p=0,289)
C5 OH	97% (1,75%) (p=0,511) 1,07%	103,5% (1,69%) (p=0,013) 0,95%	Signifikant (p=0,017)
C5 M DC	101% (2,72%) (p=0,449) 0,44%	114% (3,94%) (p<0,001) 0,42%	Signifikant (p=0,001)
C5:1 DC	103% (2,43%) (p=0,079) 0,54%	104% (2,84%) (p=0,021) 0,49%	Nicht signifikant (p=0,626)
C6	100,5% (3,58%) (p=0,964) 1,51%	107,5% (3,25%) (p=0,003) 1,52%	Signifikant (p=0,04)
C6 OH	101% (2,57%) (p=0,205) 0,57%	104% (2,52%) (p=0,007) 0,56%	Nicht signifikant (p=0,318)
C6:1	98,5% (1,99%) (p=0,859) 0,79%	106,5% (2,55%) (p=0,001) 0,74%	Signifikant (p=0,01)
C7 DC	94,5% (3,94%) (p=0,177) 1,25%	114 (4,97%) (p=0,001) 1,35%	Signifikant (p=0,001)
C8	96% (4,51%) (p=0,84) 4,08%	103,5% (5,23%) (p=0,01) 4,28%	Nicht signifikant (p=0,097)
C8:1	110% (4,15%) (p=0,001) 5,47%	121% (5,48%) (p<0,001) 5,66%	Signifikant (p=0,011)
C9	96% (3,42%) (p=0,782) 1,28%	128% (4,91%) (p<0,001) 1,39%	Signifikant (p<0,001)
C10	98% (5,48%) (p=0,649) 7,77%	108,5% (6,15%) (p=0,001) 8,86%	Nicht signifikant (p=0,064)
C10:1	106,5% (3,42%) (p=0,063) 5,3%	109% (4,28%) (p=0,005) 5,31%	Nicht signifikant (p=0,375)

C10:2	99% (3,22%) (p=0,022) 1,55%	131% (4,22%) (p<0,001) 1,76%	Signifikant (p<0,001)
C12	95% (5,38%) (p=0,953) 3,75%	121,5% (5,92%) (p<0,001) 4,34%	Signifikant (p=0,01)
C12:1	99,5% (3,92%) (p=0,815) 5,41%	107,5% (4,81%) (p=0,005%) 5,63%	Nicht signifikant (p=0,062)
C12 DC	108,5% (4,1%) (p=0,001) 0,44%	143% (6,81%) (p<0,001) 0,51%	Signifikant (p<0,001)
C14	94,5% (3,43%) (p=0,847) 2,14%	110,5% (3,79%) (p<0,001) 2,19%	Signifikant (p=0,005)
C14:1	99% (3,17%) (p=0,367) 8,24%	110% (4,2%) (p=0,005) 8,5%	Nicht signifikant (p=0,131)
C14:1 OH	98,5% (2,84%) (p=0,459) 1,08%	123% (3,63%) (p<0,001) 1,24%	Signifikant (p<0,001)
C14:2	97% (5,35%) (p=0,607) 1,66%	112,5% (5,96%) (p=0,002) 1,85%	Nicht signifikant (p=0,085)
C14:2 OH	99,5% (3,89%) (p=0,33) 0,63%	144% (5,17%) (p<0,001) 0,83%	Signifikant (p<0,001)
C16 OH	96% (3,00%) (p=0,51) 0,57%	107% (2,99%) (p=0,021) 0,56%	Signifikant (p=0,039)
C16:2	93% (3,63%) (p=0,693) 0,61%	112% (3,82%) (p<0,001) 0,67%	Signifikant (p=0,003)
C16:2 OH	100% (2,44%) (p=0,924) 0,59%	104,5% (2,76%) (p=0,031) 0,6%	Nicht signifikant (p=0,085)
Gesamtgehalt	101,5% (2,75%) (p=0,415)	107% (3,04%) (p=0,003)	Nicht signifikant (p=0,122)

Gesamtegehalt der Kettenlänge C3	101,5% (2,97%) (p=0,249)	102,5% (2,98%) (p=0,032)	Nicht signifikant (p=0,415)
--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

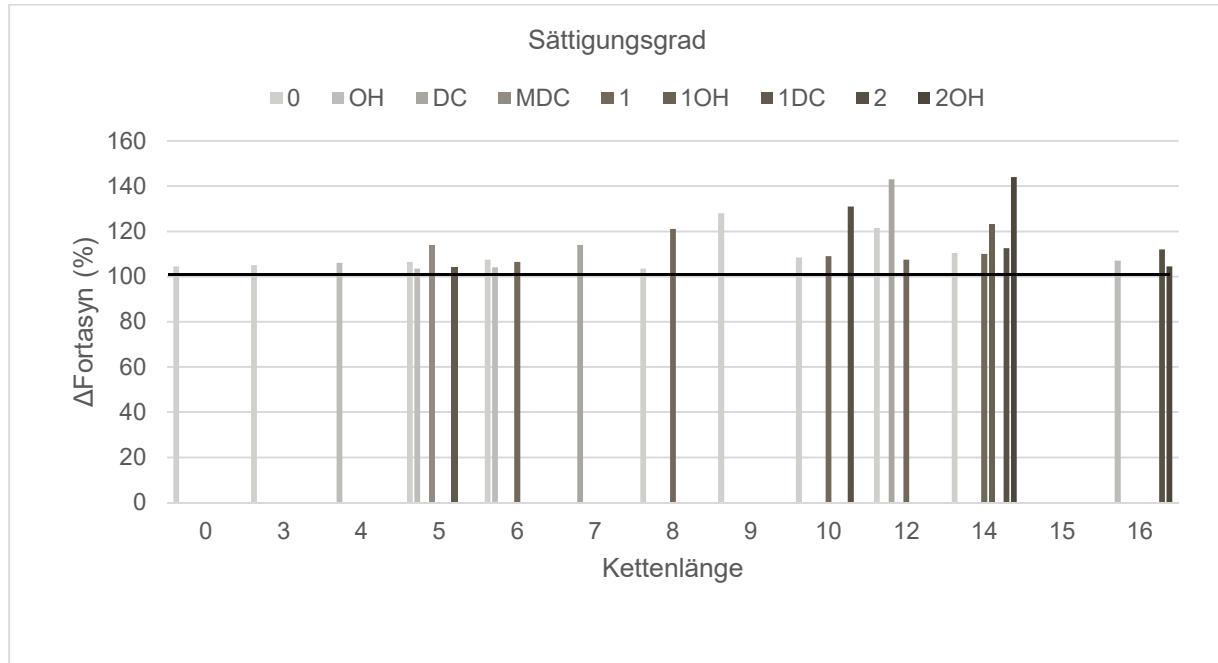
Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn zeigte sich für die meisten Carnitin-Spezies ein signifikanter Anstieg, verglichen mit der Placebo-Gruppe wurde jedoch kein signifikanter Unterschied des Gesamtgehalts der Carnitine nachgewiesen.

Der menschliche Energiemetabolismus steht in direktem Zusammenhang mit dem Angebot an Carnitin, da erst die Bindung an Carnitin mithilfe der Carnitin-Acyltransferase es längerkettenen Fettsäuren (>10 C-Atome) ermöglicht, über die mitochondriale Membran transportiert und so der β -Oxidation zugeführt zu werden. Im Rahmen der β -Oxidation entstehen als Endprodukte neben Acetyl-CoA insbesondere Elektronen in Form von NADH und FADH₂, die der Atmungskette zugeführt und so zur Synthese des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) beitragen. Ein Mangel an Carnitin oder ein Defekt der geschwindigkeitsbestimmenden Carnitin-Acyltransferase geht somit direkt mit einer Störung des Energiemetabolismus, insbesondere der Skelett- und Herzmuskelzellen einher. So kann bei diesen Patienten eine generalisierte Muskelschwäche beobachtet werden.

Auch im Rahmen der Alzheimer Krankheit konnte eine Veränderung des Metabolismus nachgewiesen werden, wobei noch nicht endgültig geklärt werden konnte, ob dies eine Ursache oder Folge von AD ist. Dennoch ist ersichtlich, dass ein Zusammenhang zwischen AD und dem Energiehaushalt besteht, welcher wiederum in direktem Zusammenhang zu dem Carnitingeinhalt steht.

Abbildung 147: Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von Carnitininen in humanen Serumproben

In folgendem Diagramm ist die Auswirkung der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf die einzelnen Carnitin-Spezies dargestellt, aufgeschlüsselt nach der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad. Die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.



5.2 Analyse der Aktivität der β - und γ -Sekretase nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Die Alzheimer Krankheit ist histopathologisch hauptsächlich durch extrazelluläre Ablagerungen des β -Amyloid Peptids definiert, welche auf ein Ungleichgewicht zwischen Bildung und Abbau von A β zurückzuführen sind. Die Bildung von A β erfolgt im Rahmen der proteolytischen Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins APP durch die β - und γ -Sekretase. Bei APP sowie bei den Sekretasen handelt es sich um Transmembranproteine, weshalb ihr Nachweis nur in zellhaltigem Gewebe erfolgen kann. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit die Aktivität der β - und γ -Sekretase in humanen Vollblutproben vermessen.

Hierzu wurden Vollblutproben von insgesamt 67 Patienten jeweils zum Ausgangszeitpunkt (V1) sowie nach 24-monatiger Therapie (V7) mit Placebo (X) oder Fortasyn (Y) mit einem fluorometrischen Substrat der β - respektive γ -Sekretase versetzt. Mithilfe eines Fluorometers wurde anschließend die Aktivität der jeweiligen Sekretase bestimmt. Jede Probe wurde als Triplet vermessen und hieraus der Mittelwert gebildet. Zudem erfolgte für jede Probe die zusätzliche dreimalige Messung nach Versetzung mit einem Inhibitor der β - beziehungsweise γ -Sekretase, aus denen erneut der Mittelwert gebildet wurde. Die Differenz der beiden Messungen wurde als Unspezifität abgezogen. Zur internen Validitätsprüfung und zur Festlegung eines geeigneten Messabschnittes wurde bei jedem Messvorgang zusätzlich eine interne Standardreihe aufgetragen.

Insgesamt wurden 35 Patienten innerhalb der 24 Monate mit Placebo (X) und 32 Patienten mit Fortasyn (Y) behandelt. Die gemessenen Ausgangswerte vor Interventionsbeginn wurden auf 100% gesetzt und die entsprechenden Werte nach 24-monatiger Therapie dazu ins Verhältnis gesetzt.

Bei der Auswertung der Daten zeigten sich vereinzelte extreme Ausreißer (> 3 Interquartilabstände). Um eine übersichtlichere graphische Darstellung zu ermöglichen, wurden diese Ausreißer bei der Erstellung der untenstehenden Abbildungen exkludiert. Ebenso zeigte sich durch genannte Ausreißer eine hohe Standardabweichung, obwohl die übrigen Daten eine deutlich geringere Streuung zeigten. Um hierdurch eine fälschlicherweise zu hoch angesetzte Standardabweichung zu vermeiden, wurden oben genannte Ausreißer bei der angegebenen Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) exkludiert. Bei den Signifikanz-Berechnungen wurden jedoch sämtliche Werte berücksichtigt. Bei verbundenen Stichproben und nicht normalverteilten Daten wurde die Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bestimmt, zum Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde bei unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test verwandt.

5.2.1 Analyse der β -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Die aktive β -Sekretase BACE1 ist eine membranständige Aspartatprotease, die hauptsächlich innerhalb des Golgi-Apparats oder der Endosomen lokalisiert ist. Sie katalysiert den ersten Schritt der amyloidogenen Prozessierung von APP, in dem sAPP β und das membranständige β -CTF entstehen.

Nach Versetzung von insgesamt 67 Vollblutproben mit einem fluorometrischen Substrat der β -Sekretase erfolgte die Bestimmung ihrer Aktivität mithilfe eines Fluorometers. Zudem erfolgte die Vermessung einer internen Standardreihe aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen, anhand derer der optimale Messabschnitt der Proben festgelegt wurde.

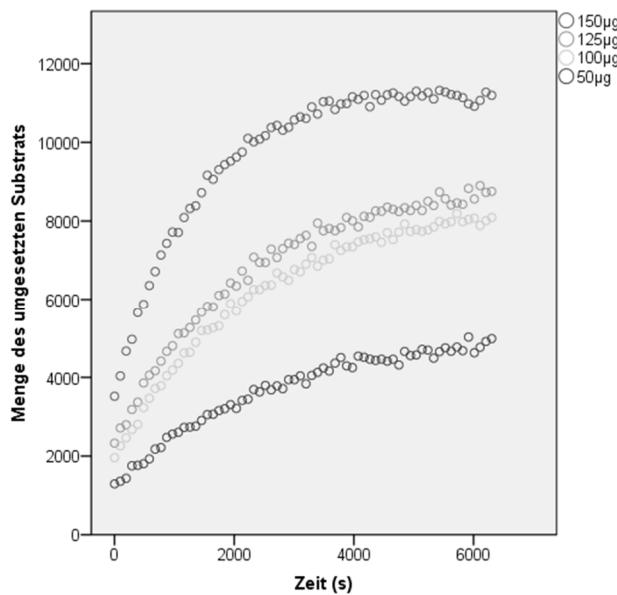


Abbildung 148: Zeitlicher Verlauf der Substratumsetzung durch die β -Sekretase in Abhängigkeit von der Konzentration der internen Standardreihe aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen

zwischen 0 und 4000 Sekunden, anschließend kam es zu einer Abflachung der Kurve, bis schließlich keine weitere Zunahme der Substratumsetzung nachzuweisen war.

Zur validen Beurteilung der Aktivität der β -Sekretase wurde jener zeitliche Abschnitt gewählt, in dem eine konstante Substratumsetzung erfolgt. Daher wurde für die Aktivitätsbestimmung innerhalb der humanen Vollblutproben ein Messabschnitt zwischen 0 bis 4000 Sekunden festgelegt.

In folgendem Boxplot ist nun die prozentuale β -Sekretase-Aktivität zum Zeitpunkt V7 aufgeschlüsselt nach der vorangegangenen Therapie dargestellt. Die Ausgangswerte sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet.

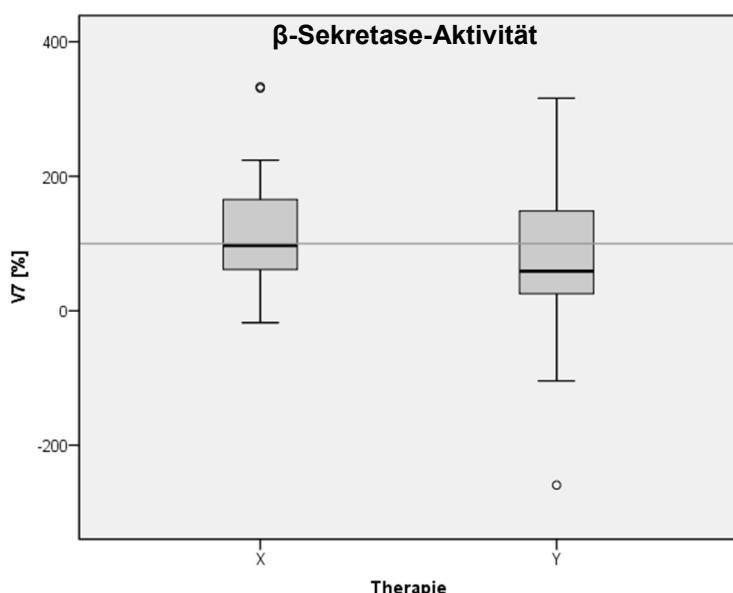


Abbildung 149: Quantitative Bestimmung der β-Sekretase-Aktivität in humanen Vollblutproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.

Der Median der Aktivität der β-Sekretase lag bei 96% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 14,24%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 59% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 19,06%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,743$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,304$) wurde keine signifikante Veränderung der β-Sekretasen-Aktivität nachgewiese. Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,19$).

5.2.2 Analyse der γ -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Bei der γ -Sekretase handelt es sich um einen membranständigen Multienzymkomplex aus mindestens den vier Untereinheiten PS1 oder PS2 als katalytischem Zentrum, PEN2, Aph1 a oder b und Nicastrin. Nach Einleitung der amyloidogenen Prozessierung durch die β -Sekretase wird das entstandene β -CTF durch die γ -Sekretase prozessiert, was schließlich zur Freisetzung von A β in den Extrazellularraum führt.

Die Bestimmung der γ -Sekretase-Aktivität erfolgte analog zu der β -Sekretase durch Versetzung von insgesamt 67 Vollblutproben mit einem fluorometrischen Substrat der γ -Sekretase und anschließender Aktivitätsbestimmung mithilfe eines Fluorometers. Übereinstimmend mit der Bestimmung der β -Sekretase-Aktivität erfolgte zusätzlich die Vermessung einer internen Standardreihe zur Festlegung des optimalen Messabschnitts.

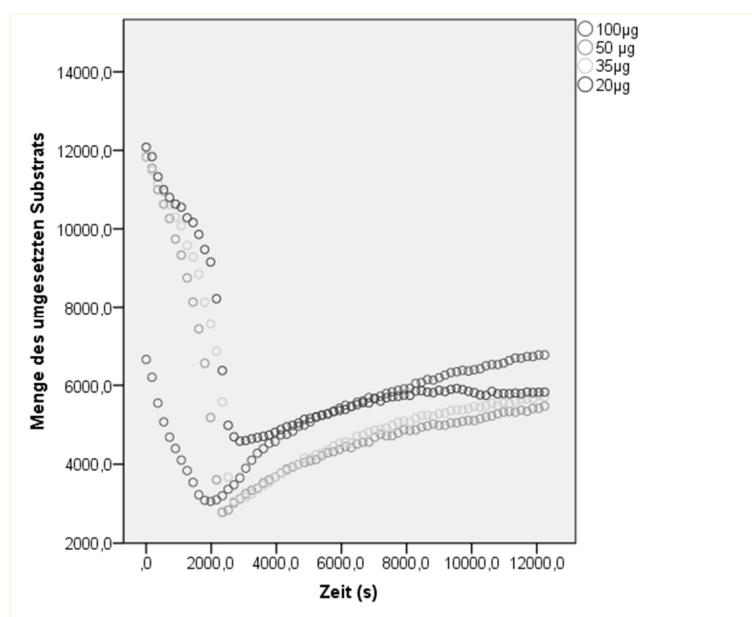


Abbildung 150: Zeitlicher Verlauf der Substratumsetzung durch die β -Sekretase in Abhängigkeit von der Konzentration der internen Standardreihe aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen

Auch im Rahmen der Messung der γ -Sekretase-Aktivität wurde in jedem Messvorgang neben den humanen Vollblutproben jeweils ein interner Standard aus SH-SY5Y-Wildtyp-Zellen vermessen, die als Verdünnungsreihe in einer jeweiligen Konzentration von 20 μ g, 35 μ g, 50 μ g und 100 μ g aufgetragen wurden. Initial konnte die Umsetzung einer großen Substratmenge gezeigt werden, zunächst kam es dann jedoch zu einer raschen Abnahme der γ -Sekretase-Aktivität. Die erneute Zunahme der Substratumsetzung konnte erst ab einer Messzeit von 2000 Sekunden nachgewiesen werden. Anschließend zeigte sich ein linearer Verlauf der gemessenen β -Sekretase-Aktivität bis zu einer Messdauer von 8000 Sekunden.

Zusammenfassend konnte ein valider linearer Verlauf der γ -Sekretase-Aktivität zwischen 2000 und 8000 Sekunden nachgewiesen werden, sodass dieser Abschnitt für die Aktivitätsbestimmung innerhalb der humanen Vollblutproben verwandt wurde.

In untenstehendem Boxplot ist nun die prozentuale γ -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Intervention aufgeschlüsselt nach der vorangegangenen Therapie dargestellt, wobei die Ausgangswerte durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet sind.

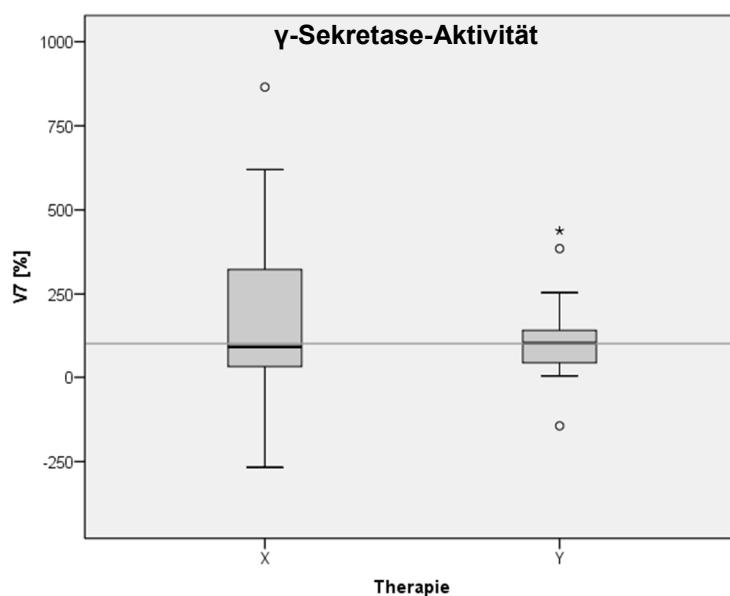


Abbildung 151: Quantitative Bestimmung der γ-Sekretase-Aktivität in humanen Vollblutproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.

Der Median der γ-Sekretasen-Aktivität lag bei 90% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 38,17%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 101% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 20,95%.

Auch bei der Aktivitätsbestimmung der γ-Sekretase zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,437$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,568$) keine signifikante Veränderung. Gleiches gilt für den Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten ($p=0,885$).

5.3 Analyse der Aktivität A β -degradierender Enzyme nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Die Elimination von A β aus dem Hirngewebe erfolgt unter anderem durch den enzymatischen Abbau durch verschiedene Proteasen.

Zur Bestimmung der Aktivität dieser A β -degradierenden Enzyme erfolgte die Versetzung von humanen Liquorproben mit synthetischem A β respektive eines anderen synthetisch hergestellten Substrats der Proteasen. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Konzentrationsverlustes des zugegebenen Substrats mittels Western-Blot beziehungsweise mithilfe fluorometrischer Messverfahren.

5.3.1 Aktivitätsbestimmung der A β -degradierenden Enzyme mittels Western-Blot

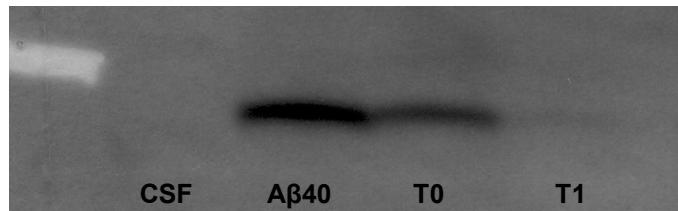


Abbildung 152: A β 40-Gehalt nach Inkubation einer humanen Liquorprobe mit synthetischem A β 40 und Immun-dektion mittels Western-Blot.

Nach Versetzung einer Liquorprobe mit synthetischem A β 40 wurde diese sofort eingefroren (T0) respektive für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert (T1). Anschließend erfolgte die Auftrennung der Proteine mithilfe der SDS-Polyacrylamidgelektrophorese (SDS-Page; engl. Sodium sulfate polyacrylamide gel electrophoresis). Als interner Standard wurde unverdünntes A β 40 und eine unbehandelte Liquorprobe (CSF) aufgetragen. Im anschließenden Western-Blot erfolgte die Übertragung der Proteine auf eine Nitrozellulosemembran.

Bereits nach einstündiger Inkubation (T1) einer humanen Liquorprobe mit synthetischem A β 40 zeigte sich im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (T0) eine Reduktion des A β 40-Gehalts auf 57,9%. Zudem zeigte der Vergleich von unverdünntem A β 40 und der Liquorprobe direkt nach Hinzugabe von A β 40 (T0), dass die Degradation des A β -Peptids bereits direkt nach Kontakt mit den A β -degradierenden Enzymen erfolgt und somit eine Aktivitätsbestimmung sofort nach Hinzugabe sinnvoll ist.

Anhand der unbehandelten Liquorprobe (CSF) ist ersichtlich, dass das in humanen Liquorproben vorliegende A β -Peptid aufgrund der vergleichsweise niedrigen Konzentration bei der Bestimmung der Aktivität A β -degradierender Enzyme zu vernachlässigen ist.

5.3.2 Aktivitätsmessung der A β -degradierenden Enzyme mittels Fluorometrie

Wie sich anhand der Aktivitätsbestimmung A β -degradierender Enzyme mittels Western-Blot zeigte, findet ein Großteil der Degradation bereits unmittelbar nach Hinzugabe des Substrats und innerhalb einer einstündigen Inkubationszeit statt. Um dieses Zeitfenster der Aktivitätsmessung optimal erfassen zu können, erfolgte die Vermessung der Aktivität der A β -degradierenden Enzyme in humanen Liquorproben mittels Fluorometrie.

Hierzu wurden Liquorproben von insgesamt 26 Patienten jeweils zum Ausgangszeitpunkt (V1) sowie nach 24-monatiger Therapie (V7) mit Placebo (X) respektive Fortasyn (Y) mit einem fluorometrischen Substrat der Enzyme IDE, NEP, ACE, ECE-1 und Cathepsin versetzt. Mithilfe eines Fluorometers wurde die Aktivität dieser A β -degradierenden Enzyme und somit die Gesamtdegradation von A β 40 bestimmt.

Es wurden 12 Patienten für 24 Monate mit Placebo (X) und 14 Patienten mit Fortasyn (Y) behandelt. Die gemessenen Ausgangswerte zum Zeitpunkt V1 wurden auf 100% gesetzt und die entsprechenden Werte nach 24-monatiger Therapie dazu ins Verhältnis gesetzt.

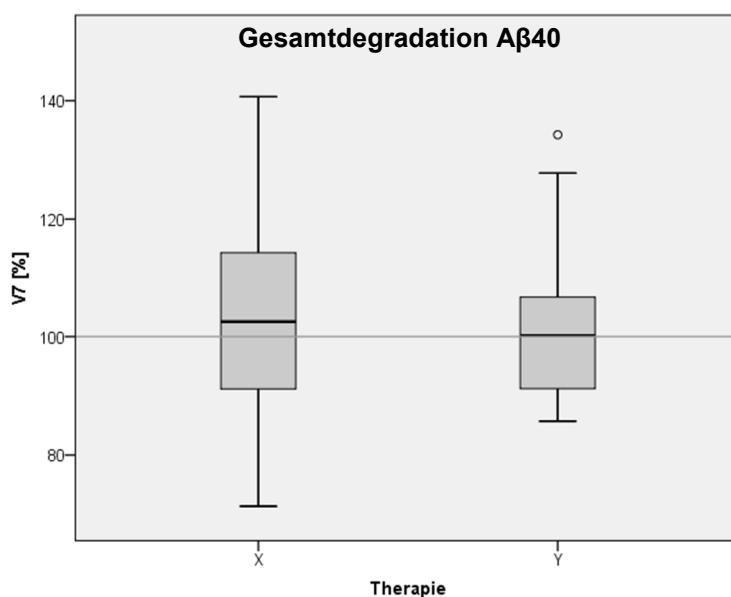


Abbildung 153: Quantitative Bestimmung der Gesamtdegradation von A β 40 in humanen Liquorproben mittels fluorometrischer Enzymaktivitätsmessung.

In diesem Boxplot sind die prozentualen Werte der Gesamtdegradation von A β 40 zum Zeitpunkt V7 aufgeschlüsselt nach der vorangegangenen Therapie dargestellt. Die Ausgangswerte sind durch eine Linie bei 100% gekennzeichnet. Der Median der Gesamtdegradation von A β 40 lag bei 102,52% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo (X) mit einer Standardabweichung von 20,07%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Median bei 100,23% des Ausgangswertes mit einer Standardabweichung von 14,72%.

Die Signifikanz wurde bei nicht normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben bestimmt. Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,433$) sowie nach Therapie mit Souvenaid ($p=0,925$) keine signifikante Veränderung der Gesamtdegradation von A β 40. Zum Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben verwandt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,643$).

5.4 Analyse des Gehalts von Entzündungsmediatoren nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

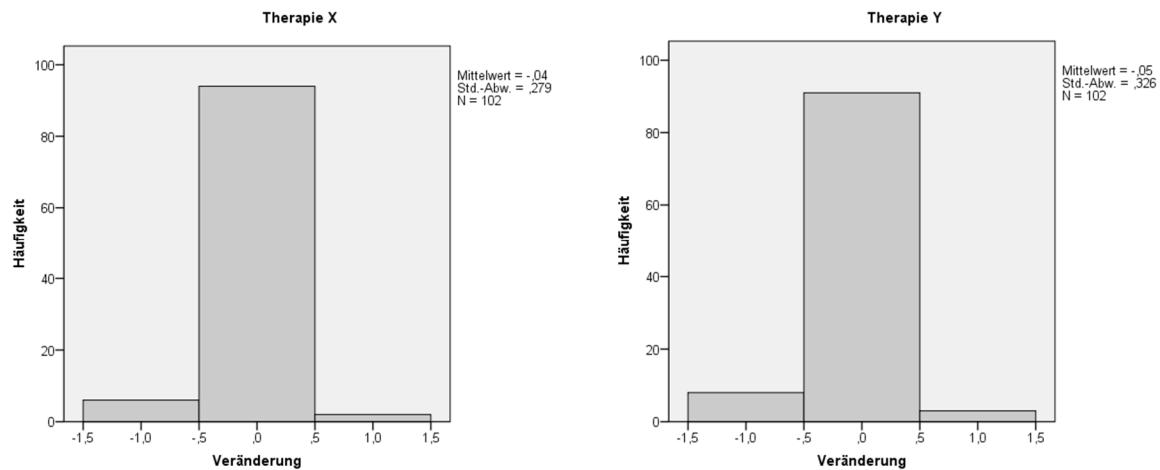
Mithilfe ELISA (engl. Enzyme-linked immunosorbent Assay) wurde entsprechend der Anleitung des Herstellers der Gehalt der Entzündungsmediatoren Interleukin 1b (IL1b), Interleukin 6 (IL6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) in humanen Serum- und Liquorproben jeweils zum Ausgangszeitpunkt (V1) und nach zweijähriger Therapie (V7) mit Placebo (X) respektive Fortasyn (Y) bestimmt. Insgesamt wurden humane Proben von 224 Patienten vermessen, darunter 204 Serum- und 26 Liquorproben. Dabei umfasste die Placebo-Gruppe insgesamt 114 Patienten, von denen 102 Serum- und 12 CSF-Proben gewonnen wurden. Die Fortasyn-Gruppe setzte sich aus 110 Patienten zusammen, von ihnen wurden 102 Serum- und 14 CSF-Proben vermessen. Die humanen Proben wurden dabei ohne vorherige Aufbereitung aufgetragen und zu einer internen Standardreihe ins Verhältnis gesetzt. Zur Herstellung der Standardreihe wurden Lösungsmittel und Puffer verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen fluoreszenz-supprimierenden Eigenschaften der Standardreihe und der humanen Proben wurden einige Proben als falsch negativ gemessen. Diese wurden bereinigt und auf Null gesetzt. Es wurde die Differenz der gemessenen Ausgangswerte und den entsprechenden Werten nach 24-monatiger Therapie gebildet. Unter Berücksichtigung der Standardabweichung erfolgte die Bewertung anhand dreier Kategorien. Es wurde unterschieden zwischen einem ansteigenden (1), abfallenden (-1) oder gleichbleibenden Zytokingehalts im Verlauf der 24-monatigen Therapie.

In den folgenden Balkendiagrammen sind nun die prozentualen Häufigkeiten des ansteigenden (1), abfallenden (-1) oder gleichbleibenden Zytokingehalts zum Zeitpunkt V7 aufgeschlüsselt nach der vorangegangenen Therapie dargestellt.

Die Signifikanz wurde bei nicht normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben bestimmt. Zum Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben verwandt.

5.4.1 Analyse des Gehalts von Interleukin 1 β nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abbildung 154: Veränderung des Gehalts von Interleukin 1b in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)

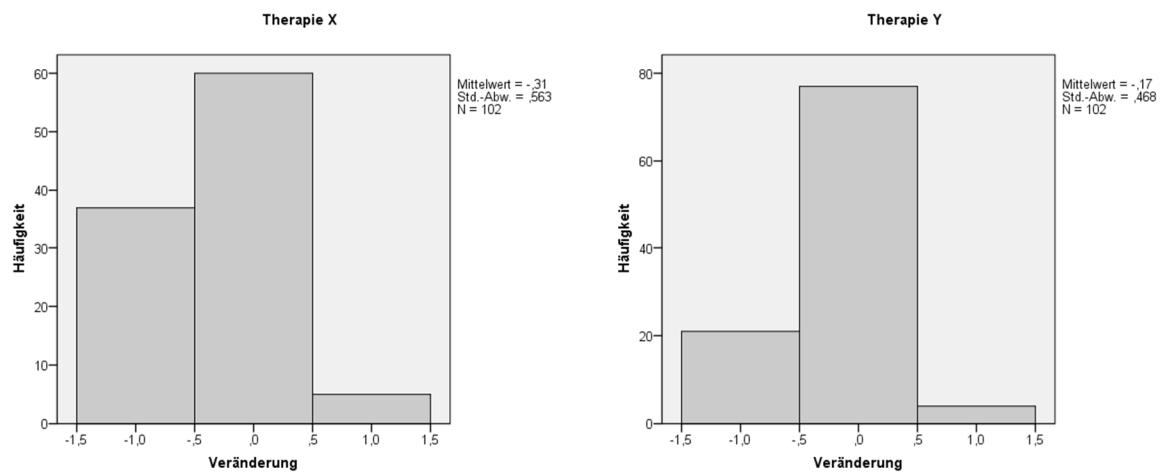


Der Mittelwert der Veränderung des Gehalts von Interleukin 1b in humanen Serumproben lag in der Placebo-Gruppe (X) bei -0,04 mit einer Standardabweichung von 0,279%. Nach Therapie mit Fortasyn (Y) lag der Mittelwert bei -0,05 mit einer Standardabweichung von 0,326%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,004$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,019$) ein signifikanter Abfall des Gehalts von Interleukin 1b. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,807$). Die Bestimmung des Gehalts von Interleukin 1b aus humanen Liquorproben zeigte keine signifikanten Veränderungen.

5.4.2 Analyse des Gehalts von Interleukin 6 nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abbildung 155: Veränderung des Gehalts von Interleukin 6 in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)

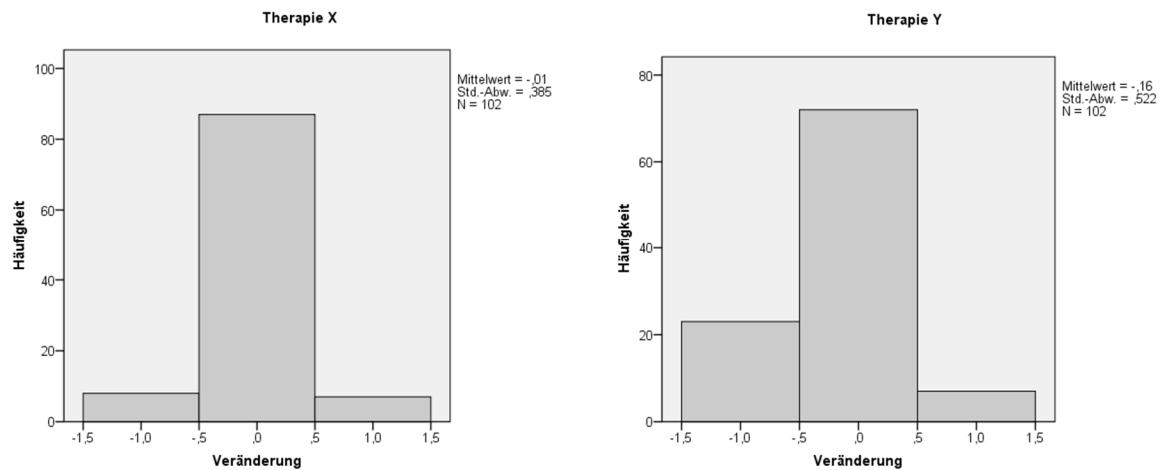


Die Veränderung des Gehalts von Interleukin 6 in humanen Serumproben lag im Mittelwert nach Therapie mit Placebo (X) bei -0,31 mit einer Standardabweichung von 0,563%, in der Fortasyn-Gruppe (Y) bei -0,17 mit einer Standardabweichung von 0,468%.

Sowohl nach Therapie mit Placebo ($p<0,001$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p<0,001$) wurde ein hochsignifikanter Abfall des Gehalts von Interleukin 6 nachgewiesen. Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,032$).

5.4.3 Analyse des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α nach 24-monatiger Therapie mit Placebo/Fortasyn

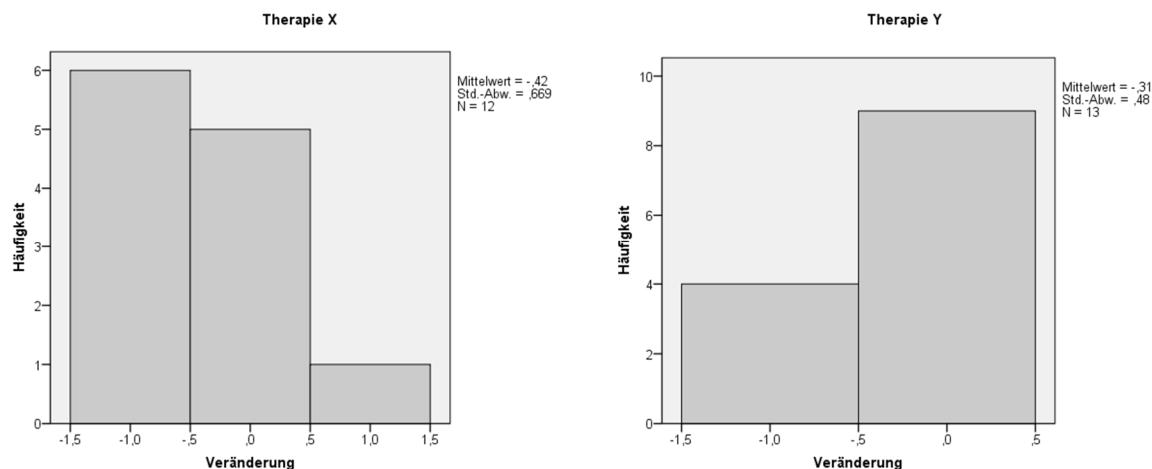
Abbildung 156: Veränderung des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α in humanen Serumproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)



Der Mittelwert der Veränderung des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) in humanen Serumproben lag nach Therapie mit Placebo (X) bei -0,01 mit einer Standardabweichung von 0,385%, nach Therapie mit Fortasyn (Y) bei -0,16 mit einer Standardabweichung von 0,552%.

Es zeigte sich sowohl nach Therapie mit Placebo ($p=0,043$) sowie nach Therapie mit Fortasyn ($p=0,001$) ein signifikanter Abfall des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α . Ebenfalls im Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet ($p=0,019$).

Abbildung 157: Veränderung des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α in humanen Liquorproben nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn (Y) oder Placebo (X)



In humanen Liquorproben lag der Mittelwert der Veränderung des Gehalts von TNF α nach Therapie mit Placebo bei -0,42 mit einer Standardabweichung von 0,669%, hier zeigte sich signifikanter Abfall des Gehalts von Tumor Nekrose Faktor α ($p=0,033$). In der Fortasyn-Gruppe (Y) lag der Mittelwert bei -0,31 mit einer Standardabweichung von 0,480%, eine signifikante Veränderung wurde nicht nachgewiesen ($p=0,255$). Auch der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,574$).

6 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss einer 24-monatigen Therapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect respektive Placebo auf den Gehalt einzelner Biomarker der Alzheimer Krankheit sowie verschiedener Lipidspezies untersucht.

Die in dieser Arbeit verwendeten humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben nach 24-monatiger Intervention wurden mir durch die LipiDiDiet-Studie zur Verfügung gestellt. In dieser randomisierten kontrollierten multizentrischen europaweiten Studie wurden insgesamt 311 Patienten im prodromalen Alzheimer-Stadium untersucht. Die Altersverteilung lag dabei zwischen 55 und 85 Jahren, die Geschlechterverteilung bei 42,9% männlichen und 57,1% weiblichen Teilnehmern, der mittlere MMST bei 26,5. Einschlusskriterien waren episodische Gedächtnisstörungen der Patienten und mindestens eine für AD typische neuropathologische Veränderung, wie der Nachweis einer Temporallappenatrophie im MRT und/oder ein abnormales FDG-PET und/oder Auffälligkeiten in den Liquorproben der Patienten, wie Tau-Proteine $>350\text{pg/ml}$, phosphoryliertes Tau-Protein $>60\text{pg/ml}$ oder ein Verhältnis von A β 42 zu A β 40 von $<0,1$. Ausschlusskriterien waren der Nachweis eines Normaldruckhydrocephalus, einer Blutung oder relevanten Ischämie in der MRT-/CT-Untersuchung, das Vorliegen psychischer Erkrankungen, die Einnahme einer Alzheimer-Medikation, die Substitution von Omega-3-Fettsäuren, der Vitamine B6, B12, C, E oder Folsäure, der Konsum von Alkohol oder Drogen sowie die kürzlich zurückliegende Teilnahme an anderen klinischen Studien. Als primärer Endpunkt der Studie wurde der modifizierte NTB zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten, als sekundäre Endpunkte der Krankheitsfortschritt des prodromalen Stadiums zur fulminanten Alzheimer Krankheit, Zeichen der Hirnatrophie im MRT sowie einige Biomarker festgelegt.

Im Rahmen der LipiDiDiet-Studie wurde der Effekt der Nährstoffkombination Fortasyn Connect auf Probanden mit prodromaler Alzheimer Krankheit untersucht. Hierbei zeigte sich in Hinblick auf den primären Endpunkt zunächst nach 24-monatiger Therapie kein Unterschied im Vergleich der Placebo- und Fortasyn-Gruppe (Soininen et al., 2017). Nach 36-monatiger Substitutionstherapie mit Fortasyn zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Kognition (Soininen et al., 2021) sowie eine deutlich geringere Hirnatrophie. So wurde eine um 33% geringere Atrophie der hippocampalen Hirnregionen, eine um 20% geringere Ventrikelerkrankung und eine um 22% geringere Volumenminderung des gesamten Hirnvolumens nachgewiesen (Soininen et al., 2021). Hinweise für gesundheitliche Risiken durch die Einnahme von Fortasyn wurden dabei nicht beobachtet (Soininen et al., 2021).

Zielsetzung dieser Arbeit war es, mögliche diagnostische und prognostische Parameter der Alzheimer Krankheit zu identifizieren sowie einen möglichen therapeutischen Nutzen der Substitution einzelner Nährstoffe zu prüfen.

Stellvertretend für die wichtigsten pathologischen Prozesse der Alzheimer Krankheit wurden Messungen zur Bestimmung der A β -Synthese im Rahmen der APP-Prozessierung, der A β -Degradation sowie zur Beurteilung der Neuroinflammation durchgeführt. Des Weiteren wurde der Gehalt verschiedener Phosphatidylcholine und Sphingomyeline, als wesentlicher Bestandteil neuronaler Membranen, sowie einiger Carnitine zur Beurteilung des Energiemetabolismus vermessen.

Im Folgenden wird nun der Einfluss der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Lipidmetabolismus, der Aktivität der β - und γ -Sekretase, der A β -Degradation sowie einzelner Inflammationsmarker im Vergleich zu einer Placebogruppe diskutiert.

6.1 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Lipidmetabolismus

Lipide sind essentieller Bestandteil des menschlichen Organismus. Sie fungieren als Energiespeicher, übermitteln interzelluläre Signale als Botenstoffe oder Hormone und sind Hauptbestandteil zellulärer Membranen. Die vielfältigen Aufgaben der Lipide beruhen insbesondere auf der hohen Variabilität der Fettsäuren, welche sich anhand ihrer Kohlenstoffkette und ihres Sättigungsgrads unterscheiden. So lassen sich Fettsäuren anhand ihrer Kohlenstoffkette in kurz-, mittel- und langkettige Fettsäuren, sowie anhand ihres Sättigungsgrades in ungesättigte und gesättigte Fettsäuren unterteilen. Ungesättigte Fettsäuren werden wiederum anhand der Position und Anzahl ihrer Lipiddoppelbindungen unterschieden.

Zu den humanen Membranlipiden zählen insbesondere die Phospholipide, welche in Sphingophospho- und Glycerophospholipide unterteilt werden können, sowie das Cholesterin. Durch ihre Zusammensetzung innerhalb der Membranen beeinflussen sie maßgeblich deren Fluidität und so die Funktionen der enthaltenen Membranproteine (Lee, 2004). Eine Veränderung der Lipidkomposition kann somit erheblichen Einfluss auf die interzelluläre Kommunikation nehmen. So beeinflusst die Zusammensetzung der Lipide innerhalb neuronaler Zellen die Signaltransduktion und folglich die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen (Grimm et al., 2007).

Die Alzheimer Krankheit stellt die weltweit häufigste neurodegenerative Erkrankung dar. Sie ist durch intrazerebrale Ablagerungen von A β und hyperphosphoryliertem Tau gekennzeichnet (Goedert et al., 1991). Über eine Vielzahl neurotoxischer Prozesse führen diese Ablagerungen zu Störungen der Membranintegrität und bewirken so den Untergang von Axonen und Neuronen insbesondere in hippocampalen und corticalen Hirnregionen (Scheff and Price, 1993; Scheff and Price, 1998). Diese Prozesse beginnen bereits Jahre vor den ersten dementiellen Symptomen (Jack et al., 2009; Reiman et al., 2012; Villemagne et al., 2013). Die Symptomschwere von AD korreliert dabei direkt mit dem Verlust der Axone und Neurone (Terry et al., 1991).

Eine kausale Therapie der Alzheimer Krankheit liegt bis dato nicht vor, sodass die Prävention immer weiter in den Fokus der Forschung rückt. Da AD auf einen pathologisch gesteigerten Zelluntergang durch Störung der Membranintegrität zurückzuführen ist, stellt die Förderung der Neubildung neuronaler Membranen hier einen möglichen Therapieansatz dar.

Neuronale Membranen bestehen zu einem Großteil aus Phospholipiden, insbesondere Phosphatidylcholinen und Phosphatidylethanolaminen. Die de-novo-Synthese der Phosphatidylcholine erfolgt anhand des so genannten Kennedy-Wegs (Kennedy und Weiss, 1956). In drei enzymatischen Schritten werden dabei Choline und Diacylglycerol (DAG) zu Phosphatidylcholinen und Cholinmonophosphat umgewandelt. Die Enzyme besitzen dabei nur eine geringe Affinität zu den benötigten Substraten, wodurch die Enzymaktivität von einem hohen Substratangebot abhängig ist (Ritchie et al., 2014). Die Substratkonzentration kann durch das Vorliegen verschiedener Vorläufer, wie Uridinmonophosphat (UMP) und C3-Fettsäuren, beeinflusst werden. Die Bioverfügbarkeit dieser Vorläufer ist wiederum abhängig von verschiedenen Cofaktoren wie Phospholipiden, Folsäure und B-Vitaminen (van Wijk et al., 2012a; van Wijk et al., 2012b) sowie von Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E und Selen (Ritchie et al., 2014).

Durch Supplementierung der oben genannten Stoffe mithilfe der speziellen Nährstoffkombination Fortasyn Connect wird so die Enzymaktivität des Kennedy-Wegs erhöht (Ritchie et al., 2014). Die zugeführten Phospholipide werden in die humanen Zellmembranen eingebaut (Igarashi et al., 2013; Mally et al., 2013) und führen so durch die alterierte Lipidkomposition zu einer Veränderung der biophysikalischen Eigenschaften der Membranen (Cader et al., 1995; Zavodnik et al., 1997). Gleichzeitig haben die oben aufgeführten Nährstoffe eine Vielzahl weiterer Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Lipidhomöostase.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss einer 24-monatigen Therapie mit Fortasyn beziehungsweise Placebo auf den Gehalt einzelner Lipidspezies analysiert. Dabei wurde in dieser Arbeit der Fokus auf die Phosphatidylcholine und Sphingomyeline als wichtigste Membranlipide in neuronalem Gewebe sowie auf die Carnitine als Indikator des Energiemetabolismus gelegt.

6.1.1 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Diacyl-Phosphatidylcholinen

Phosphatidylcholine (PC) bestehen aus Glycerin, einer Phosphatgruppe und zwei Fettsäuren, die mittels Esterbindung mit Glycerin verbunden sind. Die Bezeichnung der Diacyl-Phosphatidylcholine bezieht sich dabei auf die Summe der Kohlenstoffatome beider gebundenen Fettsäuren. So entspricht beispielsweise PCaa30:0 der Summe verschiedener PC-Spezies, unter anderem der Laurin- (12:0) in Kombination mit der Stearinsäure (18:0) sowie der Myristin- (14:0) und der Palmitinsäure (16:0) (Berg et al., 2002; Sastry, 1985). Durch ihre polare Kopfgruppe und die apolaren Fettsäuren stellen Phosphatidylcholine amphiphile Moleküle dar, die sich in wässrigem Milieu zu Mizellen oder Lipiddoppelschichten zusammenlagern (Tanford, 1987). Im menschlichen Organismus wird PC hauptsächlich durch den sogenannten Kennedy-Reaktionsweg aus Cholin und 1,2-Diacylglycerol gebildet (Kennedy und Weiss, 1956). Ausnahmen bilden die essentiellen Fettsäuren Linolsäure (18:2) und α -Linolensäure (18:3), welche über die Nahrung aufgenommen werden müssen. Dabei ist Linolsäure insbesondere in Distel- und Sonnenblumenöl, α -Linolensäure in Leinöl vorhanden (White, 2009).

Die Resorption der nutritiv zugeführten Phosphatidylcholine erfolgt hauptsächlich im proximalen Dünndarm. Hier wird zunächst der Großteil der PC durch die Phospholipase A2 des Pankreassekrets in Lyso-Phosphatidylcholine und freie Fettsäuren gespalten und über die Mukosa aufgenommen, in den Enterozyten erfolgt die Resynthese der Phospholipide. Diese werden anschließend in Chylomikronen über die Blutbahn in die peripheren Zielorgane transportiert (Le Kim und Betzing, 1976; Tso und Fujimoto, 1991; Zierenberg und Grundy, 1982). Hier werden die Fettsäuren hauptsächlich als Membranbestandteile, Energiespeicher oder Signalmoleküle verwendet. Dabei stellen Phosphatidylcholine die wichtigsten Membranlipide menschlicher und tierischer Zellen dar (Agranoff et al., 1999).

Nach Passage der Blut-Hirn-Schranke werden Phosphatidylcholine ebenfalls in neuronalen Zellmembranen eingebaut, wodurch die Zufuhr verschiedener PC über die Nahrung Einfluss auf die zerebrale Lipidkomposition und folglich auf biochemische Prozesse innerhalb des Gehirns nehmen kann (Marteinsdottir et al., 1998; Ouellet et al., 2009; Smith und Nagura, 2001; Spector, 1988).

Im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer Krankheit, wird die Membranintegrität einer Zelle zerstört und es kommt zu einem ungehinderten Eintritt toxischer Substanzen, was letztlich zum Untergang der neuronalen Zelle und einer dementiellen Symptomatik führen kann. In epidemiologischen Studien korrelierte die Kognition mit der Zufuhr einiger Fettsäuren, wobei die Substitution von ungesättigten Fettsäuren mit einer

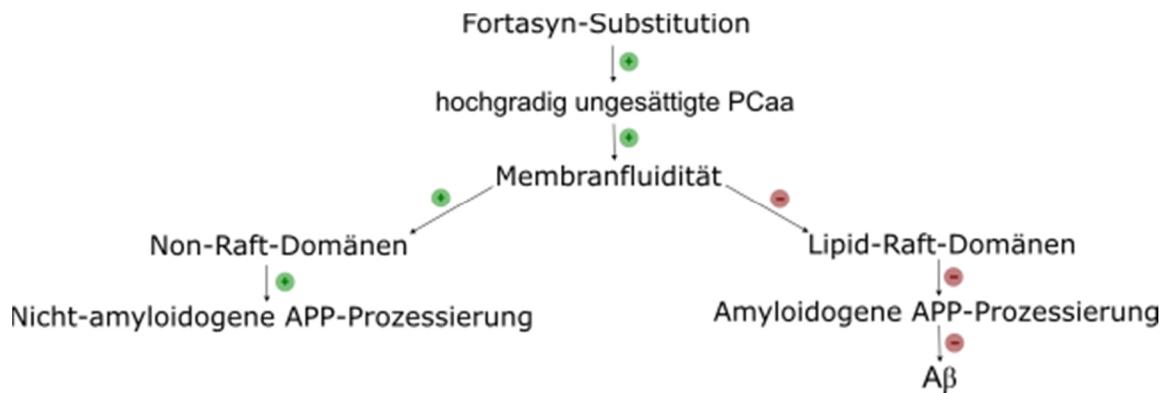
Reduktion, die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren mit einer Erhöhung des AD-Risikos einherging (Morris und Tangney, 2014; Mett et al., 2016).

Zudem werden die biophysikalischen Eigenschaften von Zellmembranen, wie deren Fluidität, maßgeblich durch die Lipidkomposition bestimmt, was sich auf die Aktivität membranständiger Enzyme auswirkt (Cader et al., 1995; Stillwell et al., 2005; Zavodnik et al., 1997). Durch den Einbau hochgradig ungesättigter Fettsäuren in menschliche Zellmembranen kommt es so zu einer Zunahme der Membranfluidität. So können innerhalb der menschlichen Plasmamembran so genannte Lipid-Raft-Mikrodomänen, kleine detergenzresistente cholesterin- und sphingolipidreiche Mikrodomänen (Lingwood and Simons, 2010; London and Brown, 2000), von deutlich fluideren Non-Raft-Domänen unterschieden werden. Letztere enthalten hauptsächlich Phospholipide und ungesättigte Fettsäuren. Die Lipid-Raft-Mikrodomänen enthalten einen erhöhten Gehalt der aktiven β -Sekretase BACE 1 und des aktiven Zentrums des γ -Sekretase-Komplexes, Presenilin (Parkin et al., 1999; Riddell et al., 2001; Vetrivel et al., 2004), sind somit Hauptsyntheseort der β -Amyloid-Peptide im Rahmen der amyloidogenen APP-Prozessierung. Die wichtigste α -Sekretase ADAM 10 hingegen konnte ausschließlich in den so genannten Non-Raft-Domänen nachgewiesen werden (Kojro et al., 2001). Somit erscheint eine erhöhte Membranfluidität mit der Steigerung der nicht-amyloidogenen APP-Prozessierung einherzugehen (Ehehalt et al., 2003). Die Beeinflussung der Sekretaseaktivität und folglich der Produktion von A β durch Phospholipide wurde bereits nachgewiesen (Grimm et al., 2011c; Grimm et al., 2012a; Grimm et al., 2013a; Holmes et al., 2012; Winkler et al., 2012).

Nach einer 24-monatigen Therapie mit Fortasyn konnten im Rahmen dieser Arbeit nun teilweise signifikante Veränderungen des Gehalts einzelner Diacyl-Phosphatidylcholin-Spezies nachgewiesen werden. Insbesondere zeigte sich eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Diacyl-Phosphatidylcholine.

Wie bereits erläutert, ist anzunehmen, dass die Erhöhung des Gehalts an hochgradig ungesättigten Phosphatidylcholinen im Rahmen der Substitutionstherapie mit Fortasyn Connect, eine Steigerung der Membranfluidität bewirkt. Hierdurch ist die Zunahme der nicht-amyloidogenen APP-Prozessierung und folglich einer Reduktion der amyloidogenen APP-Prozessierung zu erwarten. Die Entstehung von A β wird folglich vermindert, wodurch sich ein protektiver Effekt auf das Fortschreiten der Alzheimer Krankheit ableiten lässt.

Abbildung 158: Zusammenfassung der Auswirkung einer 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Gehalt von hochgradig ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholinen und die Alzheimer Krankheit



Nach 24-monatiger Substitutionstherapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Anstieg der hochgradig ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine (PCaa). Durch Einbau der hochgradig ungesättigten Fettsäuren in humane Zellmembranen kommt es zu einer Erhöhung der Membranfluidität. Hierdurch nimmt der Anteil der so genannten Non-Raft-Domänen zu, umgekehrt sinkt der Anteil der weniger fluiden Lipid-Raft-Mikrodomänen, die den Hauptsyntheseort der β -Amyloid-Peptide darstellen. Folglich wird die nicht-amyloidogene APP-Prozessierung gesteigert, wohingegen die amyloidogene Prozessierung reduziert wird und der A β - Gehalt abnimmt.

Jedoch zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der gesättigten Phosphatidylcholine, was nach aktueller Studienlage mit einer Zunahme des AD-Risikos einhergeht (Morris und Tangney, 2014).

Die positiven Auswirkungen auf den Erhalt der Kognition und die Verringerung der Hirnatrophie sowie die Abwesenheit signifikanter Nebenwirkungen sprechen jedoch gegen negative Auswirkungen der Zufuhr dieser Lipide.

6.1.2 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Phosphatidylcholin-Plasmalogenen

Plasmalogene stellen insbesondere in Myelinscheiden des Nervensystems sowie in Herzmuskelzellen einen Großteil der membranständigen Phospholipide dar. Wie Phosphatidylcholine bestehen auch sie aus Glycerin, einer Phosphatgruppe und zwei (meist ungesättigten) Fettsäuren, welche jedoch mittels Ether-Bindung mit dem endständigen C-Atom des Glycerins verbunden sind. Ihre Synthese erfolgt in den Peroxisomen und im endoplasmatischen Retikulum (ER) aus Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) unter Beteiligung der Alkyl-Glycerolphosphat-Synthase (AGPS).

In einigen Untersuchungen postmortaler Gehirne von AD-Patienten konnte ein reduzierter Plasmalogengehalt nachgewiesen werden (Ginsberg et al., 1995, Wells et al., 1995, Guan et al. 1999), ein Zusammenhang zwischen AD und Plasmalogenen ist somit ersichtlich. Es konnte eine wechselseitige Beeinflussung von der APP-Prozessierung und dem Plasmalogengehalt nachgewiesen werden.

Einerseits konnte gezeigt werden, dass die Expression des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Plasmalogensynthese, die Alkyl-Glycerolphosphat-Synthase (AGPS), direkt durch die intrazelluläre Domäne von APP (AICD) reguliert wird. Die Steigerung von AICD durch die amyloidogene APP-Prozessierung im Rahmen der Alzheimer Krankheit führt so zu einer Reduktion der Enzymmenge. Folglich kommt es zu einer Reduktion des Plasmalogengehaltes (Grimm et al., 2011d).

Umgekehrt konnte unter dem Einfluss von Plasmalogenen eine Aktivitätsminderung der γ -Sekretase nachgewiesen werden (Rothhaar et al., 2012). Folglich wird unter einem erhöhten Plasmalogengehalt die APP-Prozessierung vermindert und die Ablagerung von A β reduziert.

Nach Substitutionstherapie mit Fortasyn wurde nun im Rahmen dieser Arbeit, übereinstimmend mit den Phosphatidylcholinen, eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Phosphatidylcholin-Plasmalogene nachgewiesen.

Neben den soeben beschriebenen direkten Effekten auf die APP-Prozessierung ist analog zu den Phosphatidylcholinen durch den Einbau von hochgradig ungesättigten Plasmalogenen mit einer Steigerung der Membranfluidität und folglich einer Abnahme der amyloidogenen APP-Prozessierung zu rechnen.

6.1.3 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Lyso-Phosphatidylcholinen

Lyso-Phosphatidylcholine entstehen durch spezifische Hydrolyse von Phosphatidylcholinen mithilfe der Phospholipase A2. Sie wirken als Detergenzien und unterstützen die Lipidverdauung.

Im Rahmen der Substitutionstherapie konnte ein signifikanter Anstieg der gesättigten langkettigen (>20 Cs) Lyso-Phosphatidylcholine nachgewiesen werden. Der Einfluss der Kettenlänge der Fettsäuren auf die Pathogenese von AD wurde bisher noch nicht hinreichend untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass unter Einfluss von langkettigen Fettsäuren das Verhältnis von A β 40 und A β 42 in Richtung des weniger schnell aggregierenden A β 40 verschoben wird (Holmes et al., 2012), wodurch eine protektive Eigenschaft der langkettigen Fettsäuren angenommen werden kann.

Die am häufigsten in Phospholipiden enthaltenen Fettsäuren innerhalb des menschlichen Hirngewebes stellen die Docosahexaensäure (22:6) und die Arachidonsäure (20:4) dar (Lauritzen et al., 2001; Muskiet et al., 2006). Im Folgenden werden daher insbesondere die Veränderungen dieser Lyso-Phosphatidylcholine nach 24-monatiger Intervention betrachtet.

6.1.3.1 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt der Docosahexaensäure (DHA)

Ein wichtiger Vertreter der Lyso-Phosphatidylcholine ist die Docosahexaensäure (Lyso-PC 22:6), eine 6-fach ungesättigte ω -3-Fettsäure. Ihre Synthese erfolgt ausgehend von der essentiellen α -Linolensäure, welche zunächst zu Stearidonsäure umgewandelt und anschließend zu Eicosatetraensäure elongiert wird. Durch Desaturierung entsteht aus letzterer zunächst Eicosapentaensäure, die durch Elongation, Entsättigung und β -Oxydation schließlich zu DHA umgewandelt wird (Sprecher et al., 1999; Wiktorowska-Owczarek et al., 2015). Diese Stoffwechselschritte finden innerhalb des menschlichen Körpers jedoch nur in geringem Ausmaß statt, sodass der hauptsächliche Anteil von DHA über die Nahrung, insbesondere durch Verzehr von fettigem Seefisch, aufgenommen werden muss (Pawlosky et al., 2001; Goyens et al., 2005; Hussein et al., 2005; Whelan et al., 2006; Mann et al., 2010; Oehlenschlager, 2012;).

Innerhalb des menschlichen Gehirns ist DHA Hauptbestandteil der neuronalen Membranen und erhöht hier die Membranfluidität (Horrocks et al., 2004; Yang et al., 2011). Dies ermöglicht insbesondere auf Höhe der Synapsen einen vermehrten Einbau von Ionenkanälen, wodurch die Neurotransmission gesteigert wird (Wassall and Stillwell, 2009). Des Weiteren ist DHA an

der Neubildung und Differenzierung neuronaler Zellen beteiligt (Dagai et al., 2009; Katakura et al., 2009) und verhindert den gesteigerten Zelluntergang mit folglichem Verlust von Synapsen (Calon et al., 2004).

In einigen Untersuchungen postmortaler Hirngewebe sowie im Serum von AD-Patienten wurde eine Reduktion des Gesamtgehalts von $\omega 3$ -Fettsäuren und DHA nachgewiesen (Conquer et al., 2000; Soderberg et al., 1991; Tully et al., 2003; Whiley et al., 2014). Zudem zeigte sich eine Steigerung der PUFA-Oxidationsprodukte innerhalb des Hirngewebes von AD-Patienten, was auf eine Zunahme der Oxidation der Fettsäuren im Rahmen der Alzheimer Krankheit hindeutet (Grimm et al., 2016a; Markesberry et al., 2005; Montine und Morrow, 2005; Nourooz-Zadeh et al., 1999).

Der Einfluss von DHA auf die molekularen Mechanismen der Alzheimer Krankheit ist vielseitig. So reduziert DHA einerseits die amyloidogene APP-Prozessierung über direkte Inhibierung der Enzymaktivität der β - und γ -Sekretase (Grimm et al., 2011c, Green et al., 2007) und durch verminderte Internalisierung von BACE1 (Carey et al., 2005; Grbovic et al., 2003; Grimm et al., 2011c; Rajendran et al., 2006). Andererseits bewirkt DHA die Zunahme der nicht-amyloidogene APP-Prozessierung durch Stimulierung der Enzymaktivität der α -Sekretase (Grimm et al., 2013a) und Steigerung der Proteinstabilität von ADAM17 (Grimm et al., 2011c). Des Weiteren hemmt DHA durch Inhibierung der β -HMG-CoA-Reduktase die Cholesterinsynthese und bewirkt so die Verschiebung von Cholesterin innerhalb der Membran aus den Lipid-Raft-Mikrodomänen in die Non-Raft-Domänen, was sich wiederum positiv auf die nicht-amyloidogene APP-Prozessierung auswirkt (Ehehalt et al., 2003; Riddell et al., 2001; Vetrivel et al., 2004). Zudem reduziert DHA die $\text{A}\beta$ -Aggregation und die $\text{A}\beta$ -induzierte Toxizität innerhalb neuronaler Zellen (Hashimoto et al., 2008; Hashimoto et al., 2011; Hossain et al., 2009).

Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn wurde nun im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Docosahexaensäure (Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies 22:6) nachgewiesen. Da eine Passage der Blut-Hirn-Schranke durch DHA möglich ist (Freund Levi et al., 2014; Nguyen et al., 2014; Ouellet et al., 2009), ist durch die Substitution auch mit einer Zunahme des DHA-Gehalts innerhalb des Gehirns und somit einer veränderten zerebralen Lipidkomposition zu rechnen (Green et al., 2007; Lim et al., 2005; Marteinsdottir et al., 1998). Hieraus ergibt sich, dass durch die gesteigerte DHA-Substitution mithilfe der Nährstoffkombination von Fortasyn die Verbesserung der Kognition und Lernfähigkeit zu erwarten ist (Hashimoto et al., 2006, Kalmijn et al., 1997; Morris et al., 2003).

6.1.3.2 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt der Arachidonsäure

Die Arachidonsäure (20:4), oder auch Eicosatetraensäure, ist eine 4-fach ungesättigte ω -6-Fettsäure, welche ausschließlich in membrangebundenen Phospholipiden vorkommt. Meist ist sie durch eine Esterbindung mit der OH-Gruppe in Position 2 des Glycerinrestes verbunden. Bei Bedarf kann Arachidonsäure durch Hydrolyse der Esterbindung, insbesondere durch die zytosolische Phospholipase A2 (cPLA2), freigesetzt werden. Nach ihrer Freisetzung wird Arachidonsäure unter anderem über Cyclooxygenasen zu verschiedenen Prostaglandinen und Thromboxan oder über Lipoxygenasen zu Leukotrienen metabolisiert. Diese Eikosanoide übernehmen innerhalb des menschlichen Organismus eine Vielzahl von Aufgaben, besitzen jedoch insbesondere proinflammatorische Eigenschaften. So bewirken Prostaglandine Fieber, steigern die Kapillarpermeabilität und Schmerzempfindlichkeit.

Die Untersuchung postmortaler Gehirne von AD-Patienten zeigte einen gesteigerten Gehalt an Arachidonsäure und eine erhöhte Enzymaktivität der Phospholipase A2 (Sanchez-Mejia et al., 2008). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang der Arachidonsäure und der PLA2 mit dem Alterungsprozess sowie neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer Krankheit nachgewiesen werden (McGahon et al., 1997, Yagami et al., 2014). In einigen Studien wurde eine Zunahme der $\text{A}\beta$ -induzierten Neurotoxizität mit konsekutiver Verschlechterung der Kognition unter Einfluss der Arachidonsäure beziehungsweise der Phospholipase A2 nachgewiesen (Sanchez-Mejia et al., 2008; Thomas et al., 2016).

Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn zeigte sich ein signifikanter Abfall des Gehalts der Lyso-Phosphatidylcholin-Spezies 20:4, welches der Arachidonsäure entspricht. Hieraus leitet sich so ein protektiver Effekt auf das Fortschreiten der Alzheimer Krankheit ab.

6.1.4 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Sphingomyelinen

Sphingomyeline gehören zu der Gruppe der Sphingophospholipide und somit zu den wichtigsten Bestandteilen humaner Zellmembranen. Sie entstehen durch Übertragung von Phosphocholin auf Ceramid, dem Grundbaustein der Sphingolipide. Ihre Synthese erfolgt durch die Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase (SPT) im Golgi-Apparat der Hepatozyten oder in Plasmamembranen humaner Nervenzellen. Der Abbau der Sphingomyeline erfolgt durch Hydrolyse zu Ceramiden über die Sphingomyelinase.

In der Untersuchung von postmortalem Hirngewebe von AD-Patienten wurde ein reduzierter Sphingomyelin-Gehalt nachgewiesen (He et al., 2010). Dies ist zurückzuführen auf eine verminderte Synthese sowie einen gesteigerten Abbau der Sphingomyeline im Rahmen der Alzheimer Krankheit.

Einerseits wird durch die intrazelluläre Domäne von APP (AICD) die Transkription der Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase reduziert. Hierdurch kommt es im Rahmen der Alzheimer Krankheit zu einer Reduktion der Enzymmenge und folglich des Sphingomyelingehaltes (Hanada, 2003; Grimm et al., 2011b). Des Weiteren unterliegt der Sphingomyelin-Abbau insbesondere über die neutrale Sphingomyelinase einer Kontrolle durch A β 42. Dieses aktiviert die neutrale SMase direkt und reduziert so den Sphingomyelingehalt (Grimm et al., 2005).

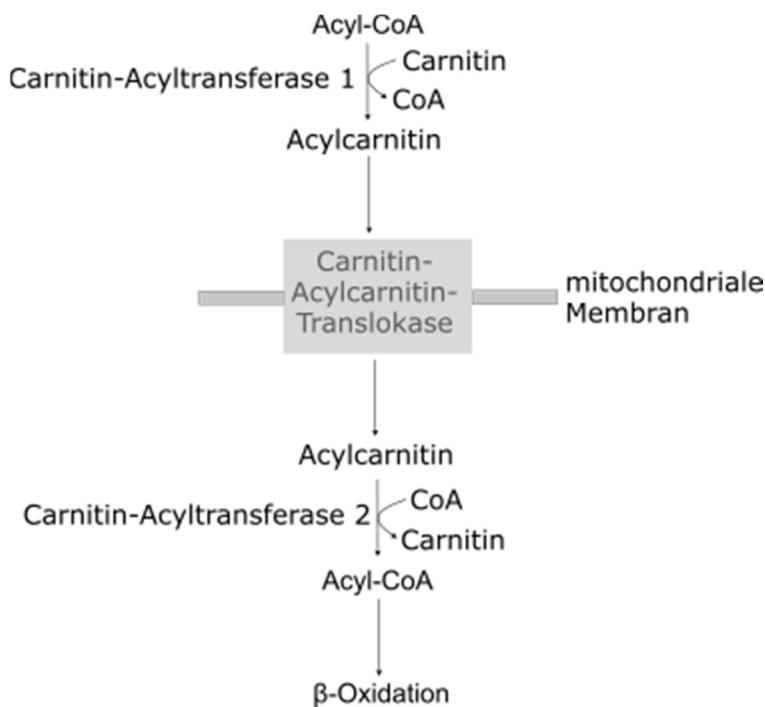
Umgekehrt wirken Sphingomyeline als Inhibitoren der Gamma-Sekretase und verringern so die Synthese von A β 40 und A β 42 (Grimm et al., 2005)

Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe zeigte sich nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn ein signifikanter Anstieg des Sphingomyelin-Gehaltes. Lediglich der Gehalt der Sphingomyelin-Spezies 20:2 zeigte sich reduziert, hier konnte jedoch im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Anhand der oben beschriebenen Mechanismen ist somit auf einen protektiven Effekt der Substitution der Nährstoffkombination zu schließen.

6.1.5 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf den Gehalt von Carnitininen

Carnitin kann im menschlichen Körper selbst aus den essentiellen Aminosäuren Methionin und Lysin gebildet werden, wird jedoch zum größten Teil über die Nahrung aufgenommen. Es spielt eine entscheidende Rolle im menschlichen Energiemetabolismus. Um der β -Oxidation innerhalb der mitochondrialen Matrix zugeführt zu werden, müssen Fettsäuren zunächst die mitochondriale Membran überwinden. Insbesondere längerketige Fettsäuren (>10 C-Atome) müssen hierzu zunächst in dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der β -Oxidation mithilfe der Carnitin-Acyltransferase an Carnitin gebunden werden. Erst dann kann das entstandene Acylcarnitin vermittelt durch die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase über die mitochondriale Membran transportiert werden.

Abbildung 159: Import längerketiger Fettsäuren (>10 Kohlenstoffatome) in die Mitochondrien
Nach Duler Reihe Biochemie, 3. Auflage



Um der β -Oxidation zugeführt zu werden müssen Fettsäuren zunächst über die mitochondriale Membran transportiert werden. Längerketige Fettsäuren (>10 Kohlenstoffatome) müssen hierfür in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt mithilfe der Carnitin-Acyltransferase 1 an Carnitin gebunden werden. Erst das entstandene Acylcarnitin kann durch die Carnitin-Acylcarnitin-Translokase in die Mitochondrien transportiert werden. Dort wird es nach Abspaltung des Carnitins über die Carnitin-Acyltransferase 2 der β -Oxidation zugeführt.

Im Rahmen der β -Oxidation wird die Fettsäure pro Zyklus um 2 Kohlenstoffatome verkürzt und es entstehen als Endprodukte neben Acetyl-CoA insbesondere Elektronen in Form von NADH und FADH₂, die der Atmungskette zugeführt und so zur Synthese des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) beitragen. Acetyl-CoA wird wiederum dem Citratzyklus zugeführt, wo es zu NADH, FADH₂ und GTP verstoffwechselt wird. So ergibt sich eine erhebliche Energiebilanz bei der vollständigen Oxidation von Fettsäuren, beispielsweise kann aus einem Mol Palmitinsäure (16:0), einer der häufigsten gesättigten Fettsäuren innerhalb des menschlichen Organismus, insgesamt 106 Mol ATP gewonnen werden (Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage).

Ein Mangel an Carnitin oder ein Defekt der geschwindigkeitsbestimmenden Carnitin-Acyltransferase geht somit direkt mit einer Störung des Energiemetabolismus, insbesondere der Skelett- und Herzmuskelzellen einher. So kann bei diesen Patienten eine generalisierte Muskelschwäche beobachtet werden.

Im Rahmen der Alzheimer Krankheit kann eine mitochondriale Dysfunktion beobachtet werden, die durch eine verringerte Glucoseverwertung in bestimmten Hirnregionen zu einem zerebralen Hypometabolismus führt (de Leon et al., 1983; Friedland et al., 1989; Hoyer, 1992). Zum Ausgleich dieses Glucose-Hypometabolismus werden innerhalb des menschlichen Gehirns insbesondere Ketonkörper als alternative Energiequelle verwandt (Courchesne-Loyer et al., 2013; Cunnane et al., 2011; Ding et al., 2013). So werden Ketonkörper zu Acetyl-CoA metabolisiert und zur Energiegewinnung dem Citratzyklus zugeführt (Newman und Verdin, 2014b). Durch erhöhte Ketonzufuhr und somit Steigerung des Energiemetabolismus konnte in einigen Studien eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten beobachtet werden (Fernando et al., 2015; Hertz et al., 2015; Newport, 2008; Sharma et al., 2014; Villariba, 2011).

Somit ist ersichtlich, dass ein Zusammenhang zwischen AD und dem Energiehaushalt besteht. Der Energiehaushalt wiederum steht in direktem Zusammenhang zu dem Carnitingeinhalt. Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn konnte für die meisten Carnitin-Spezies ein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Verglichen mit der Placebo-Gruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied des Gesamtgehalts der Carnitine nachgewiesen werden. Es ist dennoch zu vermuten, dass sich eine Steigerung des Carnitingehalts und folglich der Energiegewinnung durch die β -Oxidation, protektiv auf das Fortschreiten von AD auswirkt.

6.2 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die APP-Prozessierung

Die Alzheimer Krankheit ist gekennzeichnet durch intrazerebrale Ablagerungen von β -Amyloid-Peptiden, welche durch proteolytische Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins entstehen.

APP ist ein ubiquitär exprimierte Typ-1-Transmembranprotein mit einer langen extrazellulären und einer kurzen intrazellulären Domäne (Dyrks et al., 1988). Es sind acht Isoformen bekannt, innerhalb menschlicher Neurone stellt jedoch APP695 die häufigste Isoform dar (Kang and Müller-Hill, 1990).

Die Prozessierung des amyloiden Vorläuferproteins kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen, man unterscheidet die amyloidogene und die nicht-amyloidogene Prozessierung.

$\text{A}\beta$ entsteht durch amyloidogene Prozessierung von APP (Glenner and Wong, 1984; Masters et al., 1985). Zunächst wird hierbei APP durch die β -Sekretase innerhalb der extrazellulären Domäne geschnitten. Es entsteht das membranständige β -CTF sowie sAPP β , welches in den Extrazellularraum freigesetzt wird. In einem zweiten Schritt wird β -CTF durch die γ -Sekretase prozessiert. Hierbei wird $\text{A}\beta$ in den Extrazellularraum und AICD ins Zytosol freigesetzt (Le Brocque et al., 1998; Vassar et al., 1999).

Es können zwei verschiedene Arten der β -Amyloid-Peptide unterschieden werden, $\text{A}\beta40$ und $\text{A}\beta42$. Obwohl $\text{A}\beta40$ die häufigere Form darstellt (Wang et al., 1996), ist $\text{A}\beta42$ der Hauptbestandteil der amyloiden Plaques (Iwatsubo et al., 1994; Tamaoka et al., 1995). Dies ist auf die schnellere Aggregation des Peptids zurückzuführen, welche durch die beiden zusätzlichen hydrophoben Aminosäuren Isoleucin und Alanin erklärt ist (Jarrett et al., 1993).

Die nicht-amyloidogene APP-Prozessierung wird durch die α -Sekretase, eine membranständige Zink-Metalloprotease der ADAM-Proteinfamilie, eingeleitet. ADAM9, ADAM10 und ADAM17 stellen die bisher bekannten α -Sekretasen dar, wobei innerhalb neuronaler Zellen ADAM10 die größte α -Sekretase-Aktivität besitzt (Koike et al., 1999; Lammich et al., 1999; Slack et al., 2001, Kuhn et al., 2010). Durch den α -Sekretase-Schnitt vor der 16. Aminosäure der $\text{A}\beta$ -Sequenz des APP wird die Bildung von β -Amyloid-Peptiden verhindert. Es entstehen sAPP α , welches in den Extrazellularraum freigesetzt wird, und α -CTF. Letzteres wird analog zu β -CTF durch die γ -Sekretase prozessiert, wodurch das Peptid p3 in den Extrazellularraum und wiederum AICD in das Zytosol freigesetzt werden (Haass et al., 1993; Lammich et al., 1999; Le Brocque et al., 1998).

Die APP-Prozessierung und damit die Entstehung von β -Amyloid-Peptiden ist von der Lipidumgebung abhängig.

Innerhalb der Plasmamembranen können Bereiche mit erhöhter Fluidität, so genannte Non-Raft-Domänen, von kleinen dynamischen Lipid-Raft-Mikrodomänen unterschieden werden. Die Lipid-Raft-Mikrodomänen weisen dabei hohe Konzentrationen von Cholesterin und Sphingolipiden auf (Lingwood and Simons, 2010; London and Brown, 2000), die Non-Raft-Domänen bestehen hauptsächlich aus Phospholipiden und ungesättigten Fettsäuren.

Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Mikrodomänen erhöhte Mengen der aktiven β -Sekretase BACE 1 und von Presenilin, dem aktiven Zentrums des γ -Sekretase-Komplexes, nachweisbar sind (Parkin et al., 1999; Riddell et al., 2001; Vetrivel et al., 2004). Die α -Sekretase ADAM 10 war innerhalb der Lipid-Raft-Mikrodomäne nicht vorzufinden (Kojro et al., 2001).

Somit ist es naheliegend, dass die amyloidogene APP-Prozessierung bevorzugt innerhalb der Lipid-Raft-Mikrodomänen abläuft, die nicht-amyloidogene hingegen in den so genannten Non-Raft-Domänen (Ehehalt et al., 2003), wodurch sich ein direkter Zusammenhang der Lipidkomposition der Zellmembran und der Entstehung von β -Amyloid-Peptiden ergibt. Des Weiteren ist auch die Länge und das Aggregationsverhalten des A β von der Lipidumgebung abhängig (Fantini and Yahi, 2010; Winkler et al., 2012).

Im Folgenden wird nun die Auswirkung einer Lipidsubstitution durch die Nährstoffkombination Fortasyn auf die Aktivitäten der β - und γ -Sekretase und somit die amyloidogene APP-Prozessierung analysiert.

6.2.1 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Aktivität der aktiven β -Sekretase BACE1

Die aktive β -Sekretase BACE1 ist eine membranständige Aspartatprotease. Aufgrund ihres sauren pH-Optimums (Cai et al., 2001; Vassar et al., 1999; Yan et al., 1999) ist sie hauptsächlich innerhalb des Golgi-Apparats oder der Endosomen lokalisiert (Walter et al., 2001). BACE1 schneidet klassischerweise vor der 1. oder 11. Aminosäure der A β -Sequenz innerhalb des APP, wodurch β -CTF von 99 beziehungsweise 89 Aminosäuren Länge (C99 oder C89) entsteht (Gouras et al., 1998; Vassar et al., 1999). Auch bei BACE1 handelt es sich um ein Typ-1-Transmembranprotein, welches hauptsächlich innerhalb der so genannten Lipid-Raft-Mikrodomänen lokalisiert ist (Ehehalt et al., 2003). Die aktive β -Sekretase unterliegt somit ebenfalls der Regulation durch die Lipidkomposition der zellulären Membranen.

Durch Steigerung der Konzentration an Phosphatidylcholinen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch Substitutionstherapie mittels Fortasyn wird die Fluidität der Membran und somit ihr Gehalt an Non-Raft-Domänen gesteigert.

Dennoch konnte nach einem 24-monatigen Beobachtungszeitraum weder in der Placebo- noch in der Fortasyn-Gruppe eine signifikante Veränderung der BACE1-Aktivität nachgewiesen werden. Auch der Vergleich der beiden Therapien ergab keinen signifikanten Unterschied.

Eine mögliche Ursache hierfür ist die heterogene Gruppe an Probanden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Gesamtheit aller Studienteilnehmer untersucht, eine Selektionierung erfolgte erst nach vollständiger Entblindung der Studie. In Subgruppenanalysen wurden nur Probanden untersucht, welche für mindestens 24 Monate verblendet an der Studie teilgenommen haben, Studienabbrecher und entblendete Patienten wurden exkludiert. Des Weiteren wurden als Inklusionskriterien die durchgehende Einnahme von Fortasyn sowie das Fehlen einer zusätzlichen Medikation formuliert. Anhand dieser Kriterien wurden 46 Patienten identifiziert, von denen 21 die Nährstoffkombination Fortasyn und 25 Placebo erhielten. Die folgenden Daten wurden mir von Prof. Dr. Marcus Grimm zur Verfügung gestellt.

In der oben beschriebenen Patientengruppe lag der Median der Aktivität der β -Sekretase bei 116% des Ausgangswertes nach Therapie mit Placebo und bei 57% des Ausgangswertes nach Therapie mit Fortasyn. Der Vergleich der beiden Therapien nach 24 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,018$).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der gemessenen Aktivität der aktiven β -Sekretase BACE1 und der im Rahmen der LipiDiDiet-Studie untersuchten Kognition der Probanden.

6.2.2 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Aktivität der Gamma-Sekretase

Die γ -Sekretase ist ein membranständiger Multienzymkomplex. Der Heterotetramer besteht mindestens aus den vier Untereinheiten PS1 oder PS2 als katalytischem Zentrum, PEN2, Aph1 a oder b und Nicastrin, die alle wiederum Transmembranproteine darstellen (Baulac et al., 2003; Kimberly et al., 2003; Wolfe et al., 1999). Er ist innerhalb der Plasmamembran sowie in intrazellulären Kompartimenten lokalisiert (Chyung et al., 2005; Frykman et al., 2010).

Nach Einleitung der amyloidogenen Prozessierung durch die β -Sekretase wird das entstandene β -CTF durch die γ -Sekretase prozessiert. Der γ -Sekretase-Schnitt erfolgt dabei innerhalb der hydrophoben Transmembrandomäne des APP (Grziwa et al., 2003), wobei vorwiegend A β 40 oder A β 42 entstehen.

Presenilin, das aktive Zentrum des γ -Sekretase-Komplexes, ist übereinstimmend mit BACE1 innerhalb der Lipid-Raft-Mikrodomänen enthalten (Parkin et al., 1999; Riddell et al., 2001; Vetrivel et al., 2004). Eine Regulation der Enzymaktivität durch veränderte Lipidkompositionen erscheint somit ebenso ersichtlich.

Nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn zeigte sich in Hinblick auf die Aktivität der γ -Sekretase keine signifikante Veränderung, übereinstimmend konnte kein Unterschied im Vergleich mit der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Auch nach weiterer Selektionierung der Probanden wurde in Bezug auf die γ -Sekretase-Aktivität keine signifikante Veränderung nachgewiesen. Somit konnte die veränderte Lipidkomposition nach 24-monatiger Substitution mit Fortasyn nicht mit der Aktivität der γ -Sekretase in Verbindung gebracht werden.

In Untersuchungen wurde jedoch gezeigt, dass insbesondere unter dem Einfluss langkettiger Fettsäuren das Verhältnis der abgelagerten A β -Peptide in Richtung von A β 40 verschoben wird (Holmes et al., 2012). Aufgrund der geringeren Aggregationsneigung (Jarrett et al., 1993) ist somit von einer verminderten Bildung amyloider Plaques auszugehen. Es erscheint daher sinnvoll, in einem nächsten Forschungsschritt das Verhältnis von A β 42 zu A β 40 innerhalb der humanen Proben nach 24-monatiger Intervention zu betrachten.

6.3 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die A β -Degradation

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen der A β -Produktion durch die amyloidogene APP-Prozessierung und der Elimination von A β aus dem Hirngewebe (Bateman et al., 2006). Kommt es nun im Rahmen der Alzheimer Krankheit zu einer Reduktion des A β -Abbaus (Liu et al., 2012; Mawuenyega et al., 2010), so verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der A β -Produktion.

Das β -Amyloid-Peptid wird über eine Vielzahl von Transportprozessen dem Lymph-, Liquor- oder Blutfluss zugeführt. So wird A β entlang perivaskulärer Basalmembranen zu regionalen Lymphknoten und in die Cerebrospinalflüssigkeit (Preston et al., 2003), oder über LRP und die P-Glykoprotein-Efflux-Pumpe über die Blut-Hirn-Schranke transportiert (Kang et al., 2000; Lam et al., 2001). Innerhalb der Blutzirkulation bindet A β an sLRP, mit dessen Hilfe es zu Leber und Niere transportiert wird, wo die Metabolisierung des Peptids erfolgt (Sagare et al., 2007).

Hauptsächlich erfolgt die Elimination von A β aus dem Hirngewebe jedoch über Phagozytose durch Mikroglia und Astrozyten (Frautschy et al., 1992; Rogers and Lue, 2001; Wyss-Coray et al., 2003) sowie dem enzymatischen Abbau durch verschiedene Proteasen (Baranello et al., 2015; Miners et al., 2011; Saido and Leissring, 2012).

In vivo wurden insbesondere ECE 1 und 2, IDE, NEP und MMP 2 und 9 als wichtige A β -degradierende Enzyme detektiert (Baranello et al., 2015; Miners et al., 2011; Saido and Leissring, 2012). Bei diesen Enzymen handelt es sich um Metalloproteasen, die unter anderem innerhalb von Plasmamembranen lokalisiert sind.

Aufgrund der Lokalisation in Plasmamembranen liegt auch hier die Überlegung nahe, dass die Enzymaktivitäten und somit die Geschwindigkeit der A β -Degradation von der umgebenden Lipidkomposition abhängig sind. Des Weiteren konnte eine Zunahme der Phagozytose von A β durch Mikrogliazellen unter dem Einfluss der ungesättigten Fettsäuren DHA und EPA nachgewiesen werden (Hjorth et al., 2013), deren Gehalt unter 24-monatiger Fortasyn-Substitution signifikant gesteigert wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich jedoch keine signifikante Veränderung der Gesamtdegradation von A β in der Fortasyn-Gruppe, auch im Vergleich mit der Placebo-Gruppe wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Dies ist möglicherweise auf die Lipidkomposition zurückzuführen. Im Rahmen der Fortasyn-Substitution zeigt sich eine Zunahme aller gesättigten Fettsäuren sowie aller hochgradig ungesättigter Fettsäuren, wie beispielsweise DHA. Durch Hamel et al. wurde beispielsweise

ein inhibitorischer Effekt der Palmitinsäure (16:0) und von DHA auf die enzymatische Aktivität von IDE zurückgeführt (Hamel et al., 2003). Da es sich bei IDE um eines der wichtigsten A β -degradierende Enzyme in vivo handelt (Baranello et al., 2015; Miners et al., 2011; Saido and Leissring, 2012), führt eine Inhibititon zu einem verminderten Abbau von A β .

Des Weiteren wurde der Einfluss der Lipide auf die A β -Degradation in vivo bisher nicht eingehend untersucht. Es ist möglich, dass der Zusammenhang, welcher in vitro nachgewiesen wurde, nicht auf den menschlichen Organismus übertragbar ist. Hier empfehlen sich weitere in-vivo-Untersuchungen.

6.4 Auswirkung der Therapie mit Placebo/Fortasyn auf die Neuroinflammation

In Analysen von post mortem Gehirnen von Alzheimer Patienten zeigte sich eine erhöhte Anzahl von aktivierte Mikrogliazellen in direkter Umgebung zu den A β -Plaques (Akiyama et al., 2000).

Mikrogliazellen sind Teil des unspezifischen Immunsystems und machen etwa 10% der Zellen des menschlichen Gehirns aus (Heneka and O'Banion, 2007). Bei Schädigungen des Hirngewebes werden sie aktiviert, lagern sich den geschädigten Zellen an und phagozytieren diese (Davis et al., 1994), ähnlich den Makrophagen des peripheren Blutes. Des Weiteren sezernieren aktivierte Gliazellen proinflammatorische Mediatoren, wie Komplementfaktoren, freie Radikale, Stickoxide und Zytokine (Akiyama et al., 2000; Griffin et al., 1998), welche wiederum Entzündungsreaktionen innerhalb des Hirngewebes fördern (Griffin et al., 1998).

Da es im Rahmen der Alzheimer Krankheit zu einem gesteigerten Zelluntergang kommt, ist die vermehrte Aktivierung von Mikrogliazellen ersichtlich (Streit et al., 2005). Darüber hinaus können Mikrogliazellen ebenfalls direkt durch A β aktiviert werden. Es wurden bereits verschiedene Signalkaskaden, beispielsweise über p38-mitogenaktivierte Proteinkinasen (Giovannini et al., 2002), PRRs (Salminen et al., 2009) oder die Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (Kauppinen et al., 2011), identifiziert, die genauen Mechanismen der Mikroglia-Aktivierung durch A β konnte jedoch noch nicht gänzlich erklärt werden.

Einerseits wirken Mikrogliazellen nach ihrer Aktivierung nun protektiv, da sie durch Phagozytose den A β -Gehalt innerhalb des Hirngewebes reduzieren (Frautschy et al., 1992; Rogers and Lue, 2001), andererseits wirken sie insbesondere durch die NF κ B-vermittelte Transkriptionssteigerung (Combs et al., 2001) und Sekretion diverser Zytokine proinflammatorisch auf das umliegende Gewebe.

Im Hinblick auf AD spielen hierbei insbesondere Interleukine, vor allem Interleukin 1 β und Interleukin 6 sowie der Tumor Nekrose Faktor α eine wichtige Rolle (Akiyama et al., 2000; Heneka and O'Banion, 2007; Tupper and Arias, 2005).

IL1 β steigert beispielsweise die Synthese und Prozessierung von APP (Buxbaum et al., 1992; Goldgaber et al., 1989) und beschleunigt die A β -Aggregation zu unlöslichen Plaques (Akiyama et al., 2000). Zusätzlich fördert IL1 β die Phosphorylierung von Tau-Proteinen und damit die Bildung der NFTs (Sheng et al., 2000). Es wirkt aktivitätssteigernd auf die Cholinesterase, wodurch der Abbau von Acetylcholin innerhalb des synaptischen Spalts beschleunigt wird (Li et al., 2000). Darüber hinaus aktiviert IL1 β weitere Mikrogliazellen, die wiederum Zytokine sezernieren (Griffin et al., 1998).

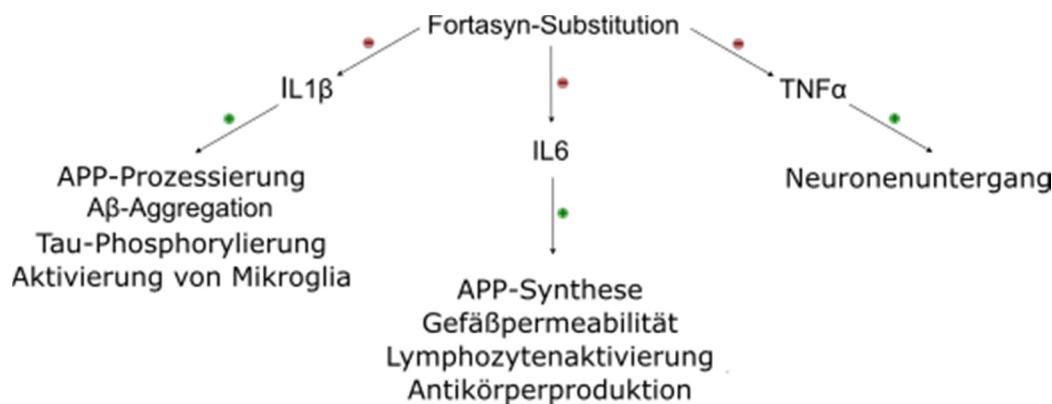
Auch IL6 steigert die APP-Synthese (Vandenabeele and Fiers, 1991). Des Weiteren wirkt es proinflammatorisch durch Steigerung der Gefäßpermeabilität, der Lymphozytenaktivierung sowie der Produktion von Antikörpern und diverser Akute-Phase-Proteine (Akiyama et al., 2000; Castell et al., 1989). Im Gegensatz dazu besitzt IL6 zusätzlich entzündungshemmende Eigenschaften. So hemmt es beispielsweise die Wirkung anderer Entzündungsmediatoren (Crowl et al., 1991) und steigert die Sekretion von ACTH (engl. Adrenocorticotropic hormone), wodurch wiederum die Synthese von immunsupprimierenden Glucocorticoiden innerhalb der Nebennierenrinde zunimmt (Mastorakos et al., 1993). Dennoch überwiegt die inflammatorische und neurotoxische Wirkung des IL6, wie anhand von Mausmodellen gezeigt werden konnte (Campbell et al., 1993; Heyser et al., 1997).

TNF α besitzt sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften. So konnte nachgewiesen werden, dass TNF α einerseits toxisch gegenüber Neuronen (Akiyama et al., 2000), andererseits protektiv gegenüber freien Radikalen und toxischer A β -Ablagerungen wirkt (Barger et al., 1995). Diese gegensätzliche Wirkung ist möglicherweise auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B zurückzuführen. Dieser steigert die Expression proinflammatorischer Mediatoren wie beispielsweise Komplementfaktoren (Cardinaux et al., 2000) und erhöht gleichzeitig die Expression entzündungshemmender Faktoren wie der Mangan-Superoxid-Dismutase (Keller et al., 1998).

Insgesamt führen die Zytokine zu intrazerebralen Entzündungsprozessen, fördern den Untergang von Neuronen und die Ablagerung von neurotoxischem A β , welches im Rahmen eines Circulus vitiosus erneut zu vermehrter Aktivierung von Mikroglia und somit zur Freisetzung weiterer Zytokine führt (Griffin et al., 1998). Neben diesen strukturellen Störungen liegen auch rein funktionelle Beeinträchtigungen vor. So behindern Zytokine in hippocampalen Neuronen die Langzeitpotenzierung (Murray and Lynch, 1998; Tancredi et al., 2000; Tancredi et al., 1992), welche entscheidend für die Gedächtnisbildung ist. Demnach ist die Neuroinflammation ein entscheidender Faktor für die Pathogenese und klinische Ausprägung der Alzheimer Krankheit.

Innerhalb des 24-monatigen Interventionszeitraums nahm der Gehalt von IL1 β , IL6 und TNF α unabhängig von der Therapie ab. Für IL6 und TNF α konnte jedoch ein signifikant stärkerer Abfall in der Fortasyn-Gruppe beobachtet werden, sodass insgesamt ein protektiver Einfluss der Substitution mit Fortasyn auf die Neuroinflammation angenommen werden kann.

Abbildung 160: Zusammenfassung des protektiven Einflusses von Fortasyn auf die Alzheimer Krankheit durch Reduktion der Neuroinflammation



Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1β (IL1β), Interleukin 6 (IL6) und Tumor Nekrose Faktor α (TNFα) haben einen positiven Effekt auf das Fortschreiten der Alzheimer Krankheit. So wird durch IL1β die APP-Prozessierung, die Aβ-Aggregation und die Phosphorylierung von Tau-Proteinen beschleunigt und es kommt zu einer Aktivierung von Mikroglia, die weitere proinflammatorische Zytokine sezernieren. Durch IL6 wird die Synthese von APP gesteigert, zudem wirkt es proinflammatorisch über Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Aktivierung von Lymphozyten und durch Steigerung der Antikörperproduktion. TNFα bewirkt einen Untergang der Neuronen. Nach 24-monatiger Substitutionstherapie mit Fortasyn zeigt sich eine signifikante Reduktion des Gehalts an IL6 und TNFα, auch der Gehalt an IL1β ist vermindert, sodass die proinflammatorischen Effekte der Zytokine reduziert werden, was wiederum einen protektiven Effekt auf die Alzheimer Krankheit vermuten lässt.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss der 24-monatigen Therapie mit Fortasyn auf den Lipidmetabolismus, die A β -Synthese im Rahmen der APP-Prozessierung, die A β -Degradation sowie die Neuroinflammation untersucht.

Zunächst wurde hierzu mithilfe der ESI-Massenspektrometrie der Gehalt verschiedener Lipide in humanen Serum-, Vollblut- und Liquorproben über einen 24-monatigen Interventionszeitraum hinweg bestimmt. Dabei zeigte sich in der Fortasyn-Gruppe eine signifikante Zunahme aller gemessenen gesättigten sowie aller hochgradig ungesättigten (>5-fach ungesättigten) Diacyl-Phosphatidylcholine, Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lysophosphatidylcholine, insbesondere zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des Gehalts der Docosahexaensäure (Lyo-Phosphatidylcholin-Spezies 22:6). Zudem wurde eine signifikante Zunahme des Sphingomyelin- und Carnitingehalts nachgewiesen. Die möglichen protektiven Effekte dieser veränderten Lipidkomposition wurden bereits eingehend dargelegt.

Anschließend wurde der Einfluss der Substitutionstherapie auf die wichtigsten pathologischen Prozesse der Alzheimer Krankheit betrachtet.

Zur Beurteilung der A β -Synthese im Rahmen der APP-Prozessierung wurde die Aktivität der β - und γ -Sekretase in humanen Vollblutproben mithilfe fluorometrischer Verfahren bestimmt. Hierbei zeigte sich innerhalb des 24-monatigen Interventionszeitraums bei Betrachtung der Gesamtheit aller Probanden weder in der Placebo- noch in der Fortasyn-Gruppe eine signifikante Veränderung der BACE1- oder γ -Sekretase-Aktivität. Erst nach weiterer Selektionierung der Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der β -Sekretase-Aktivität nach 24-monatiger Therapie mit Fortasyn.

Die Aktivitätsmessung der A β -degradierenden Enzyme erfolgte mittels Western-Blot beziehungsweise mithilfe fluorometrischer Messverfahren aus humanen Liquorproben. Hierbei wurde keine signifikante Veränderung der Gesamtdegradation von A β in der Fortasyn-Gruppe festgestellt.

Zur Beurteilung der Neuroinflammation wurde mithilfe ELISA der Gehalt der Entzündungsmediatoren Interleukin 1b (IL1b), Interleukin 6 (IL6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) in humanen Serum- und Liquorproben bestimmt. Innerhalb des 24-monatigen Interventionszeitraums zeigte sich eine Reduktion von IL1 β , IL6 und TNF α unabhängig von der Therapie, unter Substitution mit Fortasyn wurde jedoch ein signifikant stärkerer Abfall von IL6 und TNF α beobachtet.

Zusammenfassend wurde unter Substitution mit Fortasyn Connect eine signifikante Veränderung des Lipidmetabolismus, eine signifikante Reduktion der β -Sekretase-Aktivität sowie eine Reduktion der Neuroinflammation nachgewiesen. Ein Effekt auf die Enzymaktivitäten der γ -Sekretase, respektive der A β -degradierenden Enzyme, zeigte sich nicht.

In weiteren Untersuchungen im Rahmen der LipiDiDiet-Studie zeigte sich nach einem Interventionszeitraum von 36 Monaten eine im Vergleich zu der Placebo-Gruppe signifikante Verbesserung der Kognition sowie eine signifikant geringere Hirnatrophie ohne Hinweise für gesundheitliche Risiken durch die Einnahme von Fortasyn (Soininen et al., 2021). Dies ist möglicherweise auf die protektiven Eigenschaften des veränderten Lipidmetabolismus zurückzuführen, welche somit als prognostische Marker der Alzheimer Krankheit herangezogen werden können. Zudem können die Veränderungen in der Lipidkomposition als Marker der Therapieadhärenz und ihrer Wirksamkeit verwendet werden.

Des Weiteren wurde eine negative Korrelation zwischen der gemessenen β -Sekretase-Aktivität und der Kognition beobachtet, eine solche Beobachtung wurde bei Betrachtung der γ -Sekretase-Aktivität nicht gemacht. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Prozessierung von APP durch die γ -Sekretase sowohl im Rahmen des amyloidogenen als auch des nicht-amyloidogenen Wegs erfolgt. Somit ist ersichtlich, dass die Aktivität von BACE1 als möglicher prognostischer Marker der Alzheimer Krankheit herangezogen werden kann.

Auch die verminderte Neuroinflammation unter Substitution mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect kann mit der verbesserten Kognition und der verringerten Hirnatrophie in Einklang gebracht werden. Im Rahmen der Alzheimer Krankheit kommt es durch Ablagerungen von A β und neurofibrillären Bündeln zu einem Verlust von Neuronen mit folglicher Hirnatrophie (Scheff und Price, 1993; Dickerson et al., 2001; Mouton et al., 1998). Insbesondere in diesen Bereichen des Gehirns kommt es zu einer vermehrten Aktivierung von Mikrogliazellen (Akiyama et al., 2000) und somit einer vermehrten Sezernierung von proinflammatorischen Mediatoren (Griffin et al., 1998). Somit ist ersichtlich, dass die im Rahmen dieser Arbeit vermessenen Zytokine IL1 β , IL6 und TNF α als prognostische Faktoren der Alzheimer Krankheit herangezogen werden können.

In Zusammenschau aller Ergebnisse können somit insbesondere die Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine, die Zytokine IL1 β , IL6 und TNF α sowie die Aktivität von BACE1 als diagnostische und prognostische Parameter der Alzheimer Krankheit identifiziert werden. Die Untersuchung der A β -Degradation ergab keine wegweisenden Ergebnisse.

Da in weiteren Untersuchungen im Rahmen der LipiDiDiet-Studie zudem eine Verbesserung der Kognition sowie eine geringere Hirnatrophie durch die Einnahme von Fortasyn nachgewiesen wurde (Soininen et al., 2021), ist der therapeutische Nutzen der Nährstoffkombination erwiesen. In einer Publikation von Mar et al. wurde zudem die Kosteneffizienz der Substitutionstherapie nachgewiesen (Mar et al., 2020). Eine Auswirkung in Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie ergab sich dennoch nicht, weshalb bereits im Vorfeld die Notwendigkeit einer größeren Probenmenge, einer längeren Studiendauer sowie eines sensitiveren Endpunkts geäußert wurde (Soininen et al., 2017). Aufgrund der dargestellten positiven Effekte der Substitutionstherapie mit der Nährstoffkombination Fortasyn Connect erscheint die weitere Untersuchung daher sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

1. Agranoff, B.W., Benjamins, J.A., and Hajra, A.K. (1999). Properties of Brain Lipids. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects.
2. Akiyama, H., S. Barger, S. Barnum, B. Bradt, J. Bauer, G. M. Cole, N. R. Cooper, P. Eikelenboom, M. Emmerling, B. L. Fiebich, C. E. Finch, S. Frautschy, W. S. Griffin, H. Hampel, M. Hull, G. Landreth, L. Lue, R. Mrak, I. R. Mackenzie, P. L. McGeer, M. K. O'Banion, J. Pachter, G. Pasinetti, C. Plata-Salaman, J. Rogers, R. Rydel, Y. Shen, W. Streit, R. Strohmeyer, I. Tooyoma, F. L. Van Muiswinkel, R. Veerhuis, D. Walker, S. Webster, B. Wegrzyniak, G. Wenk and T. Wyss-Coray (2000). "Inflammation and Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* 21(3): 383-421.
3. Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr Psychiatr-Gerichtl Med* 109, 146-148.
4. Aydin, D., Weyer, S.W., and Muller, U.C. (2012). Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models. *Exp Brain Res* 217, 423-434.
5. Baranello, R. J., K. L. Bharani, V. Padmaraju, N. Chopra, D. K. Lahiri, N. H. Greig, M. A. Pappolla and K. Sambamurti (2015). "Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease." *Curr Alzheimer Res* 12(1): 32-46.
6. Barger, S. W., D. Hörster, K. Furukawa, Y. Goodman, J. Kriegstein and M. P. Mattson (1995). "Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(20): 9328-9332.
7. Barnes, D.E., and K. Yaffe. 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 10:819-828.
8. Bateman, R.J., L.Y. Munsell, J.C. Morris, R. Swarm, K.E. Yarasheski, and D.M. Holtzman. 2006. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med.* 12:856-861.
9. Baulac, S., M. J. LaVoie, W. T. Kimberly, J. Strahle, M. S. Wolfe, D. J. Selkoe and W. Xia (2003). "Functional gamma-secretase complex assembly in Golgi/trans-Golgi network: interactions among presenilin, nicastrin, Aph1, Pen-2, and gamma-secretase substrates." *Neurobiol Dis* 14(2): 194-204.
10. Bekris, L.M., C.E. Yu, T.D. Bird, and D.W. Tsuang. 2010. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 23:213-227.
11. Berg, J.M., Tymoczko, J.L., and Stryer, L. (2002). Fatty Acids Are Key Constituents of Lipids. *Biochemistry* 5th Edition
12. Binder, L.I., A. Frankfurter, and L.I. Rehman. 1985. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol.* 101:1371-1378.
13. Bolmont, T., F. Clavaguera, M. Meyer-Luehmann, M.C. Herzig, R. Radde, M. Staufenbiel, J. Lewis, M. Hutton, M. Tolnay, and M. Jucker. 2007. Induction of tau pathology by intracerebral infusion of amyloid-beta -containing brain extract and by amyloid-beta deposition in APP x Tau transgenic mice. *Am J Pathol.* 171:2012-2020.
14. Braak, H., and E. Braak. 1991. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82:239-259.
15. Broersen, L.M., A.A. Kuipers, M. Balvers, N. van Wijk, P.J. Savelkoul, M.C. de Wilde, E.M. van der Beek, J.W. Sijben, R.J. Hageman, P.J. Kamphuis, and A.J. Kiliaan. 2013. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult A β PPswe/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis.* 33:177-190.
16. Buckingham, S.D., A.K. Jones, L.A. Brown, and D.B. Sattelle. 2009. Nicotinic acetylcholine receptor signalling: roles in Alzheimer's disease and amyloid neuroprotection. *Pharmacol Rev.* 61:39-61.
17. Burdge, G.C., and P.C. Calder. 2006. Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev.* 19:26-52.

18. Burg, V.K. (2014). Dissertation: Sterine und die molekularen Mechanismen der APP Prozessierung: Zusammenhänge und Implikationen für die Alzheimer Krankheit. Universität des Saarlandes.
19. Burns, A., R. Jacoby, P. Luthert, and R. Levy. 1990. Cause of death in Alzheimer's disease. *Age Ageing.* 19:341-344.
20. Buxbaum, J.D., M. Oishi, H.I. Chen, R. Pinkas-Kramarski, E.A. Jaffe, S.E. Gandy, and P. Greengard. 1992. Cholinergic agonists and interleukin 1 regulate processing and secretion of the Alzheimer beta/A4 amyloid protein precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89:10075-10078.
21. Cader, A.A., Butterfield, D.A., Watkins, B.A., BH, C.H., and Hennig, B. (1995). Electron spin resonance studies of fatty acid-induced alterations in membrane fluidity in cultured endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 27, 665-673.
22. Cai, H., Y. Wang, D. McCarthy, H. Wen, D.R. Borchelt, D.L. Price, and P.C. Wong. 2001. BACE1 is the major beta-secretase for generation of Abeta peptides by neurons. *Nat Neurosci.* 4:233-234.
23. Calon, F., G.P. Lim, F. Yang, T. Morihara, B. Teter, O. Ubeda, P. Rostaing, A. Triller, N. Salem, K.H. Ashe, S.A. Frautschy, and G.M. Cole. 2004. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron.* 43:633-645.
24. Campbell, I.L., C.R. Abraham, E. Masliah, P. Kemper, J.D. Inglis, M.B. Oldstone, and L. Mucke. 1993. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:10061-10065.
25. Cansev, M., and R.J. Wurtman. 2007. Chronic administration of docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine, increases brain phosphatide and synaptic protein levels in gerbils. *Neuroscience.* 148:421-431.
26. Cansev, M., R.J. Wurtman, T. Sakamoto, and I.H. Ulus. 2008. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement.* 4:S153-168.
27. Cardinaux, J.R., I. Allaman, and P.J. Magistretti. 2000. Pro-inflammatory cytokines induce the transcription factors C/EBPbeta and C/EBPdelta in astrocytes. *Glia.* 29:91-97.
28. Castell, J.V., T. Andus, D. Kunz, and P.C. Heinrich. 1989. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci.* 557:87-99; discussion 100-101.
29. Castellano, J.M., J. Kim, F.R. Stewart, H. Jiang, R.B. DeMattos, B.W. Patterson, A.M. Fagan, J.C. Morris, K.G. Mawuenyega, C. Cruchaga, A.M. Goate, K.R. Bales, S.M. Paul, R.J. Bateman, and D.M. Holtzman. 2011. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med.* 3:89ra57.
30. Caughey, B., and P.T. Lansbury. 2003. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Annu Rev Neurosci.* 26:267-298.
31. Chyung, J.H., D.M. Raper, and D.J. Selkoe. 2005. Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage. *J Biol Chem.* 280:4383-4392.
32. Combs, C.K., J.C. Karlo, S.C. Kao, and G.E. Landreth. 2001. beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFalpha-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 21:1179-1188.
33. Conquer, J.A., Tierney, M.C., Zecevic, J., Bettger, W.J., and Fisher, R.H. (2000). Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 35, 1305-1312.
34. Corder, E.H., A.M. Saunders, N.J. Risch, W.J. Strittmatter, D.E. Schmechel, P.C. Gaskell, J.B. Rimmier, P.A. Locke, P.M. Conneally, and K.E. Schmader. 1994. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 7:180-184.

35. Corder, E.H., A.M. Saunders, W.J. Strittmatter, D.E. Schmeichel, P.C. Gaskell, G.W. Small, A.D. Roses, J.L. Haines, and M.A. Pericak-Vance. 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 261:921-923.
36. Courchesne-Loyer, A., Fortier, M., Tremblay-Mercier, J., Chouinard-Watkins, R., Roy, M., Nugent, S., Castellano, C.A., and Cunnane, S.C. (2013). Stimulation of mild, sustained ketonemia by medium-chain triacylglycerols in healthy humans: estimated potential contribution to brain energy metabolism. *Nutrition* 29, 635-640.
37. Crowl, R.M., T.J. Stoller, R.R. Conroy, and C.R. Stoner. 1991. Induction of phospholipase A2 gene expression in human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem*. 266:2647-2651.
38. Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourquia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., and Rapoport, S.I. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 27, 3-20.
39. Dagai, L., R. Peri-Naor, and R.Z. Birk. 2009. Docosahexaenoic acid significantly stimulates immediate early response genes and neurite outgrowth. *Neurochem Res*. 34:867-875.
40. Davis, E.J., T.D. Foster, and W.E. Thomas. 1994. Cellular forms and functions of brain microglia. *Brain Res Bull*. 34:73-78.
41. De Bruin, N.M., A.J. Kiliaan, M.C. De Wilde, and L.M. Broersen. 2003. Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats. *Neurobiol Learn Mem*. 80:63-79.
42. de Leon, M.J., Ferris, S.H., George, A.E., Reisberg, B., Christman, D.R., Kricheff, II, and Wolf, A.P. (1983). Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 3, 391-394.
43. de Wilde, M.C., B. Penke, E.M. van der Beek, A.A. Kuipers, P.J. Kamphuis, and L.M. Broersen. 2011. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against A β 42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis*. 27:327-339.
44. Deane, R., A. Sagare, K. Hamm, M. Parisi, S. Lane, M.B. Finn, D.M. Holtzman, and B.V. Zlokovic. 2008. apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest*. 118:4002-4013.
45. Deane, R., S. Du Yan, R.K. Submamaryan, B. LaRue, S. Jovanovic, E. Hogg, D. Welch, L. Manness, C. Lin, J. Yu, H. Zhu, J. Ghiso, B. Frangione, A. Stern, A.M. Schmidt, D.L. Armstrong, B. Arnold, B. Liliensiek, P. Nawroth, F. Hofman, M. Kindy, D. Stern, and B. Zlokovic. 2003. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 9:907-913.
46. Dickerson, B.C., I. Goncharova, M.P. Sullivan, C. Forchetti, R.S. Wilson, D.A. Bennett, L.A. Beckett, and L. deToledo-Morrell. 2001. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 22:747-754.
47. Ding, F., Yao, J., Rettberg, J.R., Chen, S., and Brinton, R.D. (2013). Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer's mouse brain: implication for bioenergetic intervention. *PLoS One* 8, e79977.
48. Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage, 2012, Joachim Rassow, Rainer Deutzmann, Roland Netzker, Karin Hauser
49. Duering, M., M.O. Grimm, H.S. Grimm, J. Schröder, and T. Hartmann. 2005. Mean age of onset in familial Alzheimer's disease is determined by amyloid beta 42. *Neurobiol Aging*. 26:785-788.
50. Dykens, T., A. Weidemann, G. Multhaup, J.M. Salbaum, H.G. Lemaire, J. Kang, B. Müller-Hill, C.L. Masters, and K. Beyreuther. 1988. Identification, transmembrane orientation and biogenesis of the amyloid A4 precursor of Alzheimer's disease. *EMBO J*. 7:949-957.
51. Ehehalt, R., P. Keller, C. Haass, C. Thiele, and K. Simons. 2003. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol*. 160:113-123.

52. Esch, F.S., P.S. Keim, E.C. Beattie, R.W. Blacher, A.R. Culwell, T. Oltersdorf, D. McClure, and P.J. Ward. 1990. Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science*. 248:1122-1124.
53. Fantini, J., and N. Yahi. 2010. Molecular insights into amyloid regulation by membrane cholesterol and sphingolipids: common mechanisms in neurodegenerative diseases. *Expert Rev Mol Med*. 12:e27.
54. Farkas, E., M.C. de Wilde, A.J. Kiliaan, J. Meijer, J.N. Keijser, and P.G. Luiten. 2002. Dietary long chain PUFAs differentially affect hippocampal muscarinic 1 and serotonergic 1A receptors in experimental cerebral hypoperfusion. *Brain Res*. 954:32-41.
55. Fernando, W.M., Martins, I.J., Goozee, K.G., Brennan, C.S., Jayasena, V., and Martins, R.N. (2015). The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action. *Br J Nutr* 114, 1-14.
56. Fischer, P., S. Jungwirth, S. Zehetmayer, S. Weissgram, S. Hoenigschnabl, E. Gelpi, W. Krampf, and K.H. Tragl. 2007. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 68:288-291.
57. Frautschy, S.A., G.M. Cole, and A. Baird. 1992. Phagocytosis and deposition of vascular beta-amyloid in rat brains injected with Alzheimer beta-amyloid. *Am J Pathol*. 140:1389-1399.
58. Freshney, R.I. (2011). *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications*. 6.
59. Freund Levi, Y., Vedin, I., Cederholm, T., Basun, H., Faxen Irving, G., Eriksdotter, M., Hjorth, E., Schultzberg, M., Vessby, B., Wahlund, L.O., Salem, N., Jr., and Palmblad, J. (2014). Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Intern Med* 275, 428-436.
60. Friedland, R.P., Jagust, W.J., Huesman, R.H., Koss, E., Knittel, B., Mathis, C.A., Ober, B.A., Mazoyer, B.M., and Budinger, T.F. (1989). Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1427-1434.
61. Frykman, S., J.Y. Hur, J. Fränberg, M. Aoki, B. Winblad, J. Nahalkova, H. Behbahani, and L.O. Tjernberg. 2010. Synaptic and endosomal localization of active gamma-secretase in rat brain. *PLoS One*. 5:e8948.
62. Gauthier, S., B. Reisberg, M. Zaudig, R.C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J.L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M. Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M.C. Tierney, P. Whitehouse, B. Winblad, and I.P.A.E.C.o.m.c. impairment. 2006. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 367:1262-1270.
63. Gibellini, F., and T.K. Smith. 2010. The Kennedy pathway--De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life*. 62:414-428.
64. Ginsberg L, Rafique S, Xuereb JH, Rapoport SI, Gershfeld NL. Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. *Brain Research*. 1995;698(1-2):223-226.
65. Giovannini, M.G., C. Scali, C. Prosperi, A. Bellucci, M.G. Vannucchi, S. Rosi, G. Pepeu, and F. Casamenti. 2002. Beta-amyloid-induced inflammation and cholinergic hypofunction in the rat brain in vivo: involvement of the p38MAPK pathway. *Neurobiol Dis*. 11:257-274.
66. Glenner, G.G., and C.W. Wong. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 120:885-890.
67. Goedert, M., M.G. Spillantini, N.J. Cairns, and R.A. Crowther. 1992. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*. 8:159-168.
68. Goedert, M., M.G. Spillantini, R. Jakes, D. Rutherford, and R.A. Crowther. 1989. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*. 3:519-526.
69. Goedert, M., S.S. Sisodia, and D.L. Price. 1991. Neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 1:441-447.

70. Goldgaber, D., H.W. Harris, T. Hla, T. Maciag, R.J. Donnelly, J.S. Jacobsen, M.P. Vitek, and D.C. Gajdusek. 1989. Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86:7606-7610.
71. Götz, J., F. Chen, J. van Dorpe, and R.M. Nitsch. 2001. Formation of neurofibrillary tangles in P301I tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science.* 293:1491-1495.
72. Gouras, G.K., H. Xu, J.N. Jovanovic, J.D. Buxbaum, R. Wang, P. Greengard, N.R. Relkin, and S. Gandy. 1998. Generation and regulation of beta-amyloid peptide variants by neurons. *J Neurochem.* 71:1920-1925.
73. Goyens, P.L., Spilker, M.E., Zock, P.L., Katan, M.B., and Mensink, R.P. (2005). Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J Lipid Res* 46, 1474-1483.
74. Green, K.N., H. Martinez-Coria, H. Khashwji, E.B. Hall, K.A. Yurko-Mauro, L. Ellis, and F.M. LaFerla. 2007. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci.* 27:4385-4395.
75. Griffin, W.S., J.G. Sheng, M.C. Royston, S.M. Gentleman, J.E. McKenzie, D.I. Graham, G.W. Roberts, and R.E. Mrak. 1998. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol.* 8:65-72.
76. Grimm MO, Grimm HS, Tomic I, Beyreuther K, Hartmann T, Bergmann C. Independent inhibition of Alzheimer disease beta- and gamma-secretase cleavage by lowered cholesterol levels. *J Biol Chem.* 2008 Apr 25;283(17):11302-11. doi: 10.1074/jbc.M801520200. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18308724.
77. Grimm MOW, Grimm HS, Pätzold AJ, et al. Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid- β and presenilin. *Nature Cell Biology.* 2005;7(11):1118-1123.
78. Grimm, M. O., H. S. Grimm and T. Hartmann (2007). "Amyloid beta as a regulator of lipid homeostasis." *Trends Mol Med* 13(8): 337-344.
79. Grimm, M. O., H. S. Grimm, A. J. Pätzold, E. G. Zinser, R. Halonen, M. Duering, J. A. Tschäpe, B. De Strooper, U. Müller, J. Shen and T. Hartmann (2005). "Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin." *Nat Cell Biol* 7(11): 1118-1123.
80. Grimm, M. O., T. L. Rothhaar and T. Hartmann (2012). "The role of APP proteolytic processing in lipid metabolism." *Exp Brain Res* 217(3-4): 365-375.
81. Grimm, M.O., H.S. Grimm, A.J. Pätzold, E.G. Zinser, R. Halonen, M. Duering, J.A. Tschäpe, B. De Strooper, U. Müller, J. Shen, and T. Hartmann. 2005. Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nat Cell Biol.* 7:1118-1123.
82. Grimm, M.O., H.S. Grimm, and T. Hartmann. 2007. Amyloid beta as a regulator of lipid homeostasis. *Trends Mol Med.* 13:337-344.
83. Grimm, M.O., Haupenthal, V.J., Mett, J., Stahlmann, C.P., Blumel, T., Mylonas, N.T., Endres, K., Grimm, H.S., and Hartmann, T. (2016a). Oxidized Docosahexaenoic Acid Species and Lipid Peroxidation Products Increase Amyloidogenic Amyloid Precursor Protein Processing. *Neurodegenerative diseases* 16, 44-54.
84. Grimm, M.O., Haupenthal, V.J., Rothhaar, T.L., Zimmer, V.C., Grosen, S., Hundsdorfer, B., Lehmann, J., Grimm, H.S., and Hartmann, T. (2013a). Effect of Different Phospholipids on alpha-Secretase Activity in the Non-Amyloidogenic Pathway of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences* 14, 5879-5898.
85. Grimm, M.O., J. Kuchenbecker, S. Grösgen, V.K. Burg, B. Hundsdörfer, T.L. Rothhaar, P. Friess, M.C. de Wilde, L.M. Broersen, B. Penke, M. Péter, L. Vigh, H.S. Grimm, and T. Hartmann. 2011c. Docosahexaenoic acid reduces amyloid beta production via multiple pleiotropic mechanisms. *J Biol Chem.* 286:14028-14039.
86. Grimm, M.O., J. Kuchenbecker, T.L. Rothhaar, S. Grösgen, B. Hundsdörfer, V.K. Burg, P. Friess, U. Müller, H.S. Grimm, M. Riemenschneider, and T. Hartmann. 2011d. Plasmalogen synthesis is regulated via alkyl-dihydroxyacetonephosphate-synthase by amyloid precursor protein processing and is affected in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 116:916-925.

87. Grimm, M.O., Mett, J., Stahlmann, C.P., Grosgen, S., Haupenthal, V.J., Blumel, T., Hundsdoerfer, B., Zimmer, V.C., Mylonas, N.T., Tanila, H., Muller, U., Grimm, H.S., and Hartmann, T. (2015a). APP intracellular domain derived from amyloidogenic beta- and gamma-secretase cleavage regulates neprilysin expression. *Front Aging Neurosci* 7, 77.
88. Grimm, M.O., S. Grösgen, M. Riemenschneider, H. Tanila, H.S. Grimm, and T. Hartmann. 2011a. From brain to food: analysis of phosphatidylcholins, lyso-phosphatidylcholins and phosphatidylcholin-plasmalogens derivates in Alzheimer's disease human post mortem brains and mice model via mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1218:7713-7722.
89. Grimm, M.O., S. Grösgen, T.L. Rothhaar, V.K. Burg, B. Hundsdoerfer, V.J. Haupenthal, P. Friess, U. Müller, K. Fassbender, M. Riemenschneider, H.S. Grimm, and T. Hartmann. 2011b. Intracellular APP Domain Regulates Serine-Palmitoyl-CoA Transferase Expression and Is Affected in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011:695413.
90. Grimm, M.O., T.L. Rothhaar, and T. Hartmann. 2012. The role of APP proteolytic processing in lipid metabolism. *Exp Brain Res*. 217:365-375.
91. Grösgen, S. (2013). Dissertation: Der Einfluss der intrazellulären APP-Domäne und von Lipiden auf die Alzheimer Krankheit. Universität des Saarlandes.
92. Grundke-Iqbali, I., K. Iqbal, M. Quinlan, Y.C. Tung, M.S. Zaidi, and H.M. Wisniewski. 1986a. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*. 261:6084-6089.
93. Grundke-Iqbali, I., K. Iqbal, Y.C. Tung, M. Quinlan, H.M. Wisniewski, and L.I. Binder. 1986b. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 83:4913-4917.
94. Grziwa, B., M.O. Grimm, C.L. Masters, K. Beyreuther, T. Hartmann, and S.F. Lichtenhaller. 2003. The transmembrane domain of the amyloid precursor protein in microsomal membranes is on both sides shorter than predicted. *J Biol Chem*. 278:6803-6808.
95. Guan Z, Wang Y, Cairns NJ, Lantos PL, Dallner G, Sindelar PJ. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1999;58(7):740–747.
96. Haass, C., A.Y. Hung, M.G. Schlossmacher, D.B. Teplow, and D.J. Selkoe. 1993. beta-Amyloid peptide and a 3-kDa fragment are derived by distinct cellular mechanisms. *J Biol Chem*. 268:3021-3024.
97. Haass, C., M.G. Schlossmacher, A.Y. Hung, C. Vigo-Pelfrey, A. Mellon, B.L. Ostaszewski, I. Lieberburg, E.H. Koo, D. Schenk, and D.B. Teplow. 1992. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*. 359:322-325.
98. Hanada K. Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003;1632(1–3):16–30.
99. Hardy, J., and D.J. Selkoe. 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 297:353-356.
100. Hardy, J.A., and G.A. Higgins. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 256:184-185.
101. Hashimoto, M., S. Hossain, T. Shimada, and O. Shido. 2006. Docosahexaenoic acid-induced protective effect against impaired learning in amyloid beta-infused rats is associated with increased synaptosomal membrane fluidity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 33:934-939.
102. He X, Huang Y, Li B, Gong CX, Schuchman EH. Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2010;31(3):398–408.
103. Heneka, M.T., and M.K. O'Banion. 2007. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 184:69-91.
104. Heneka, M.T., M.K. O'Banion, D. Terwel, and M.P. Kummer. 2010. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 117:919-947.
105. Hertz, L., Chen, Y., and Waagepetersen, H.S. (2015). Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, beta-amyloid toxicity, and astrocyte function. *J Neurochem* 134, 7-20.

106. Heyser, C.J., E. Masliah, A. Samimi, I.L. Campbell, and L.H. Gold. 1997. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94:1500-1505.
107. Holguin, S., Y. Huang, J. Liu, and R. Wurtman. 2008. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behav Brain Res.* 191:11-16.
108. Holmes, O., Paturi, S., Ye, W., Wolfe, M.S., and Selkoe, D.J. (2012). Effects of membrane lipids on the activity and processivity of purified gamma-secretase. *Biochemistry* 51, 3565-3575.
109. Holtzman, D.M., J. Herz, and G. Bu. 2012. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2:a006312.
110. Horrocks, L.A., and Farooqui, A.A. (2004). Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70, 361-372.
111. Hoyer, S. (1992). Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases. *Mol Chem Neuropathol* 16, 207-224.
112. Hussein, N., Ah-Sing, E., Wilkinson, P., Leach, C., Griffin, B.A., and Millward, D.J. (2005). Long-chain conversion of [¹³C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 46, 269-280.
113. Ida, N., Hartmann, T., Pantel, J., Schroder, J., Zerfass, R., Forstl, H., Sandbrink, R., Masters, C.L., and Beyreuther, K. (1996). Analysis of heterogeneous A4 peptides in human cerebrospinal fluid and blood by a newly developed sensitive Western blot assay. *J Biol Chem* 271, 22908-22914.
114. Igarashi, M., Chang, L., Ma, K., and Rapoport, S.I. (2013). Kinetics of eicosapentaenoic acid in brain, heart and liver of conscious rats fed a high n-3 PUFA containing diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89, 403-412.
115. Iqbal, K., F. Liu, C.X. Gong, A.e.C. Alonso, and I. Grundke-Iqbal. 2009. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 118:53-69.
116. Iwatsubo, T., A. Odaka, N. Suzuki, H. Mizusawa, N. Nukina, and Y. Ihara. 1994. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron.* 13:45-53.
117. Jack, C.R., V.J. Lowe, S.D. Weigand, H.J. Wiste, M.L. Senjem, D.S. Knopman, M.M. Shiung, J.L. Gunter, B.F. Boeve, B.J. Kemp, M. Weiner, R.C. Petersen, and A.s.D.N. Initiative. 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 132:1355-1365.
118. Jameson, L., T. Frey, B. Zeeberg, F. Dalldorf, and M. Caplow. 1980. Inhibition of microtubule assembly by phosphorylation of microtubule-associated proteins. *Biochemistry.* 19:2472-2479.
119. Jarrett, J.T., E.P. Berger, and P.T. Lansbury. 1993. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 32:4693-4697.
120. Kalmijn, S., L.J. Launer, A. Ott, J.C. Witteman, A. Hofman, and M.M. Breteler. 1997. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 42:776-782.
121. Kang, D.E., C.U. Pietrzik, L. Baum, N. Chevallier, D.E. Merriam, M.Z. Kounnas, S.L. Wagner, J.C. Troncoso, C.H. Kawas, R. Katzman, and E.H. Koo. 2000. Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J Clin Invest.* 106:1159-1166.
122. Kang, J., and B. Müller-Hill. 1990. Differential splicing of Alzheimer's disease amyloid A4 precursor RNA in rat tissues: PreA4(695) mRNA is predominantly produced in rat and human brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 166:1192-1200.
123. Kang, J., H.G. Lemaire, A. Unterbeck, J.M. Salbaum, C.L. Masters, K.H. Grzeschik, G. Multhaup, K. Beyreuther, and B. Müller-Hill. 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature.* 325:733-736.

124. Katakura, M., M. Hashimoto, H.M. Shahdat, S. Gamoh, T. Okui, K. Matsuzaki, and O. Shido. 2009. Docosahexaenoic acid promotes neuronal differentiation by regulating basic helix-loop-helix transcription factors and cell cycle in neural stem cells. *Neuroscience*. 160:651-660.
125. Kauppinen, T.M., S.W. Suh, Y. Higashi, A.E. Berman, C. Escartin, S.J. Won, C. Wang, S.H. Cho, L. Gan, and R.A. Swanson. 2011. Poly(ADP-ribose)polymerase-1 modulates microglial responses to amyloid β . *J Neuroinflammation*. 8:152.
126. Kayed, R., E. Head, J.L. Thompson, T.M. McIntire, S.C. Milton, C.W. Cotman, and C.G. Glabe. 2003. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science*. 300:486-489.
127. Keller, J.N., M.S. Kindy, F.W. Holtsberg, D.K. St Clair, H.C. Yen, A. Germeyer, S.M. Steiner, A.J. Bruce-Keller, J.B. Hutchins, and M.P. Mattson. 1998. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *J Neurosci*. 18:687-697.
128. KENNEDY, E.P., and S.B. WEISS. 1956. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem*. 222:193-214.
129. Kimberly, W.T., M.J. LaVoie, B.L. Ostaszewski, W. Ye, M.S. Wolfe, and D.J. Selkoe. 2003. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:6382-6387.
130. Koike, H., S. Tomioka, H. Sorimachi, T.C. Saido, K. Maruyama, A. Okuyama, A. Fujisawa-Sehara, S. Ohno, K. Suzuki, and S. Ishiura. 1999. Membrane-anchored metalloprotease MDC9 has an alpha-secretase activity responsible for processing the amyloid precursor protein. *Biochem J*. 343 Pt 2:371-375.
131. Kojro, E., G. Gimpl, S. Lammich, W. Marz, and F. Fahrenholz. 2001. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98:5815-5820.
132. Kreutzberg, G.W. 1996. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci*. 19:312-318.
133. Kuchenbecker, J. (2011). Dissertation: Docosahexaensäure und Plasmalogene in der Alzheimer Krankheit. Universität des Saarlandes.
134. Kuhn, P.H., H. Wang, B. Dislich, A. Colombo, U. Zeitschel, J.W. Ellwart, E. Kremmer, S. Rossner, and S.F. Lichtenthaler. 2010. ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *EMBO J*. 29:3020-3032.
135. Lam, F.C., R. Liu, P. Lu, A.B. Shapiro, J.M. Renoir, F.J. Sharom, and P.B. Reiner. 2001. beta-Amyloid efflux mediated by p-glycoprotein. *J Neurochem*. 76:1121-1128.
136. Lammich, S., E. Kojro, R. Postina, S. Gilbert, R. Pfeiffer, M. Jasionowski, C. Haass, and F. Fahrenholz. 1999. Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 96:3922-3927.
137. Lauritzen, L., Hansen, H.S., Jorgensen, M.H., and Michaelsen, K.F. (2001). The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress in lipid research* 40, 1-94.
138. Le Brocq, D., A. Henry, R. Cappai, Q.X. Li, J.E. Tanner, D. Galatis, C. Gray, S. Holmes, J.R. Underwood, K. Beyreuther, C.L. Masters, and G. Evin. 1998. Processing of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein in *Pichia pastoris*: immunodetection of alpha-, beta-, and gamma-secretase products. *Biochemistry*. 37:14958-14965.
139. Le Kim, D., and Betzing, H. (1976). Intestinal absorption of polyunsaturated phosphatidylcholine in the rat. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 357, 1321-1331.
140. Lee, A.G. 2004. How lipids affect the activities of integral membrane proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1666:62-87.
141. Lee, V.M., B.J. Balin, L. Otvos, and J.Q. Trojanowski. 1991. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science*. 251:675-678.

142. Levy, E., M.D. Carman, I.J. Fernandez-Madrid, M.D. Power, I. Lieberburg, S.G. van Duinen, G.T. Bots, W. Luyendijk, and B. Frangione. 1990. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*. 248:1124-1126.
143. Levy-Lahad, E., W. Wasco, P. Poorkaj, D.M. Romano, J. Oshima, W.H. Pettingell, C.E. Yu, P.D. Jondro, S.D. Schmidt, and K. Wang. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 269:973-977.
144. Li, Y., L. Liu, J. Kang, J.G. Sheng, S.W. Barger, R.E. Mrak, and W.S. Griffin. 2000. Neuronal-glia interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. *J Neurosci*. 20:149-155.
145. Lim, G.P., Calon, F., Morihara, T., Yang, F., Teter, B., Ubeda, O., Salem, N., Jr., Frautschy, S.A., and Cole, G.M. (2005). A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 25, 3032-3040.
146. Lingwood, D., and K. Simons. 2010. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science*. 327:46-50.
147. Liu, B., and J.S. Hong. 2003. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther*. 304:1-7.
148. Liu, Z., Zhu, H., Fang, G.G., Walsh, K., Mwamburi, M., Wolozin, B., Abdul-Hay, S.O., Ikezu, T., Leissring, M.A., and Qiu, W.Q. (2012). Characterization of insulin degrading enzyme and other amyloid-beta degrading proteases in human serum: a role in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 29, 329-340.
149. London, E., and D.A. Brown. 2000. Insolubility of lipids in triton X-100: physical origin and relationship to sphingolipid/cholesterol membrane domains (rafts). *Biochim Biophys Acta*. 1508:182-195.
150. Lorent, K., L. Overbergh, D. Moechars, B. De Strooper, F. Van Leuven, and H. Van den Berghe. 1995. Expression in mouse embryos and in adult mouse brain of three members of the amyloid precursor protein family, of the alpha-2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and of its ligands apolipoprotein E, lipoprotein lipase, alpha-2-macroglobulin and the 40,000 molecular weight receptor-associated protein. *Neuroscience*. 65:1009-1025.
151. Lykidis, A. 2007. Comparative genomics and evolution of eukaryotic phospholipid biosynthesis. *Prog Lipid Res*. 46:171-199.
152. Ma, J., A. Yee, H.B. Brewer, S. Das, and H. Potter. 1994. Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature*. 372:92-94.
153. Mahley, R.W., B.P. Nathan, and R.E. Pitas. 1996. Apolipoprotein E. Structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 777:139-145.
154. Mally, M., Peterlin, P., and Svetina, S. (2013). Partitioning of oleic acid into phosphatidylcholine membranes is amplified by strain. *J Phys Chem B* 117, 12086-12094.
155. Mann, N.J., O'Connell, S.L., Baldwin, K.M., Singh, I., and Meyer, B.J. (2010). Effects of seal oil and tuna-fish oil on platelet parameters and plasma lipid levels in healthy subjects. *Lipids* 45, 669-681.
156. Mar J, Gorostiza A, Ibarroondo O, Larrañaga I, Arrospide A, Martínez-Lage P, Soto-Gordoa M. Economic evaluation of supplementing the diet with Souvenaid in patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Dec 11;12(1):166. doi: 10.1186/s13195-020-00737-9. PMID: 33308302; PMCID: PMC7731786.
157. Markesberry, W.R., Kryscio, R.J., Lovell, M.A., and Morrow, J.D. (2005). Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnestic mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 58, 730-735.
158. Marteinsdottir, I., Horrobin, D.F., Stenfors, C., Theodorsson, E., and Mathe, A.A. (1998). Changes in dietary fatty acids alter phospholipid fatty acid composition in selected regions of rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22, 1007-1021.

159. Masters, C.L., G. Multhaup, G. Simms, J. Pottgiesser, R.N. Martins, and K. Beyreuther. 1985. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *EMBO J.* 4:2757-2763.
160. Mastorakos, G., G.P. Chrousos, and J.S. Weber. 1993. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 77:1690-1694.
161. Mawuenyega, K.G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J.C., Yarasheski, K.E., and Bateman, R.J. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 330, 1774.
162. McGahon B. , Clements M.P. , Lynch M.A. The ability of aged rats to sustain long-term potentiation is restored when the age-related decrease in membrane arachidonic acid concentration is reversed. *Neuroscience.* 1997;81(1):9-16.
163. McLaurin, J., and A. Chakrabarty. 1996. Membrane disruption by Alzheimer beta-amyloid peptides mediated through specific binding to either phospholipids or gangliosides. Implications for neurotoxicity. *J Biol Chem.* 271:26482-26489.
164. Mett, J., Hartmann, T., and Grimm, M.O. (2016). The Effects of Glycerophospholipids and Fatty Acids on APP Processing: Implications for Alzheimer's Disease. *Handbook of Lipids in Human Function: Fatty acids*, 377-421.
165. Miners, J.S., N. Barua, P.G. Kehoe, S. Gill, and S. Love. 2011. A β -degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 70:944-959.
166. Montine, T.J., and Morrow, J.D. (2005). Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 166, 1283-1289.
167. Morris, M.C., and Tangney, C.C. (2014). Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging* 35 Suppl 2, S59-64.
168. Morris, M.C., D.A. Evans, J.L. Bienias, C.C. Tangney, D.A. Bennett, R.S. Wilson, N. Aggarwal, and J. Schneider. 2003. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 60:940-946.
169. Mouton, P.R., L.J. Martin, M.E. Calhoun, G. Dal Forno, and D.L. Price. 1998. Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 19:371-377.
170. Müller, W.E., S. Koch, A. Eckert, H. Hartmann, and K. Scheuer. 1995. beta-Amyloid peptide decreases membrane fluidity. *Brain Res.* 674:133-136.
171. Murray, C.A., and M.A. Lynch. 1998. Evidence that increased hippocampal expression of the cytokine interleukin-1 beta is a common trigger for age- and stress-induced impairments in long-term potentiation. *J Neurosci.* 18:2974-2981.
172. Muskiet, F.A., van Goor, S.A., Kuipers, R.S., Velzing-Aarts, F.V., Smit, E.N., Bouwstra, H., Dijck-Brouwer, D.A., Boersma, E.R., and Hadders-Algra, M. (2006). Long-chain polyunsaturated fatty acids in maternal and infant nutrition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75, 135-144.
173. Newman, J.C., and Verdin, E. (2014b). beta-hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract* 106, 173-181.
174. Newport, M. (2008). What if there was a cure for Alzheimer's disease and no one knew? A case study.
175. Nguyen, L.N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., Wenk, M.R., Goh, E.L., and Silver, D.L. (2014). Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 509, 503-506.
176. Nourooz-Zadeh, J., Liu, E.H., Yhlen, B., Anggard, E.E., and Halliwell, B. (1999). F4-isoprostanes as specific marker of docosahexaenoic acid peroxidation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 72, 734-740.
177. Oehlenschlager, J. (2012). Seafood: nutritional benefits and risk aspects. *Int J Vitam Nutr Res* 82, 168-176.
178. Ouellet, M., Emond, V., Chen, C.T., Julien, C., Bourasset, F., Oddo, S., LaFerla, F., Bazinet, R.P., and Calon, F. (2009). Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study. *Neurochem Int* 55, 476-482.

179. Parkin, E.T., I. Hussain, E.H. Karran, A.J. Turner, and N.M. Hooper. 1999. Characterization of detergent-insoluble complexes containing the familial Alzheimer's disease-associated presenilins. *J Neurochem.* 72:1534-1543.
180. Parvathy, S., I. Hussain, E.H. Karran, A.J. Turner, and N.M. Hooper. 1999. Cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by alpha-secretase occurs at the surface of neuronal cells. *Biochemistry.* 38:9728-9734.
181. Pawlosky, R.J., Hibbeln, J.R., Novotny, J.A., and Salem, N., Jr. (2001). Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 42, 1257-1265.
182. Plassman, B.L., K.M. Langa, G.G. Fisher, S.G. Heeringa, D.R. Weir, M.B. Ofstedal, J.R. Burke, M.D. Hurd, G.G. Potter, W.L. Rodgers, D.C. Steffens, R.J. Willis, and R.B. Wallace. 2007. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 29:125-132.
183. Preston, S.D., P.V. Steart, A. Wilkinson, J.A. Nicoll, and R.O. Weller. 2003. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 29:106-117.
184. Reiman, E.M., Y.T. Quiroz, A.S. Fleisher, K. Chen, C. Velez-Pardo, M. Jimenez-Del-Rio, A.M. Fagan, A.R. Shah, S. Alvarez, A. Arbelaez, M. Giraldo, N. Acosta-Baena, R.A. Sperling, B. Dickerson, C.E. Stern, V. Tirado, C. Munoz, R.A. Reiman, M.J. Huentelman, G.E. Alexander, J.B. Langbaum, K.S. Kosik, P.N. Tariot, and F. Lopera. 2012. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol.* 11:1048-1056.
185. Riddell, D.R., G. Christie, I. Hussain, and C. Dingwall. 2001. Compartmentalization of beta-secretase (Asp2) into low-buoyant density, noncaveolar lipid rafts. *Curr Biol.* 11:1288-1293.
186. Ritchie, C.W., J. Bajwa, G. Coleman, K. Hope, R.W. Jones, M. Lawton, M. Marven, and P. Passmore. 2014. Souvenaid®: a new approach to management of early Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 18:291-299.
187. Rogers, J., and L.F. Lue. 2001. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 39:333-340.
188. Rothhaar TL, Grösgen S, Haupenthal VJ, Burg VK, Hundsdörfer B, Mett J, Riemenschneider M, Grimm HS, Hartmann T, Grimm MO. Plasmalogens inhibit APP processing by directly affecting γ -secretase activity in Alzheimer's disease. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:141240. doi: 10.1100/2012/141240. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22547976; PMCID: PMC3322458.
189. Sagare, A., R. Deane, R.D. Bell, B. Johnson, K. Hamm, R. Pendu, A. Marky, P.J. Lenting, Z. Wu, T. Zarcone, A. Goate, K. Mayo, D. Perlmuter, M. Coma, Z. Zhong, and B.V. Zlokovic. 2007. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. *Nat Med.* 13:1029-1031.
190. Saido, T., and M.A. Leissring. 2012. Proteolytic degradation of amyloid β -protein. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2:a006379.
191. Saido, T.C. 1998. Alzheimer's disease as proteolytic disorders: anabolism and catabolism of beta-amyloid. *Neurobiol Aging.* 19:S69-75.
192. Sakamoto, T., M. Cansev, and R.J. Wurtman. 2007. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res.* 1182:50-59.
193. Salminen, A., J. Ojala, A. Kauppinen, K. Kaarniranta, and T. Suuronen. 2009. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol.* 87:181-194.
194. Sanchez-Mejia R.O., Newman J.W., Toh S., Yu G.Q., Zhou Y., Halabisky B., Cisse M., Scearce-Levie K., Cheng I.H., Gan L., et al. Phospholipase a2 reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 2008;11:1311–1318. doi: 10.1038/nn.2213.

195. Sastry, P.S. (1985). Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Progress in lipid research* 24, 69-176.
196. Savage, M.J., S.P. Trusko, D.S. Howland, L.R. Pinsker, S. Mistretta, A.G. Reaume, B.D. Greenberg, R. Siman, and R.W. Scott. 1998. Turnover of amyloid beta-protein in mouse brain and acute reduction of its level by phorbol ester. *J Neurosci.* 18:1743-1752.
197. Savelkoul, P.J., H. Janickova, A.A. Kuipers, R.J. Hageman, P.J. Kamphuis, V. Dolezal, and L.M. Broersen. 2012. A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem.* 120:631-640.
198. Schagger, H., and von Jagow, G. (1987). Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Anal Biochem* 166, 368-379.
199. Scheff, S.W., and D.A. Price. 1993. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 33:190-199.
200. Scheff, S.W., and D.A. Price. 1998. Synaptic density in the inner molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 57:1146-1153.
201. Seshadri, S., P.A. Wolf, A. Beiser, R. Au, K. McNulty, R. White, and R.B. D'Agostino. 1997. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology.* 49:1498-1504.
202. Sharma, A., Bemis, M., and Desilets, A.R. (2014). Role of Medium Chain Triglycerides (Axona(R)) in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29, 409 -414.
203. Sheng, J.G., S.G. Zhu, R.A. Jones, W.S. Griffin, and R.E. Mrak. 2000. Interleukin-1 promotes expression and phosphorylation of neurofilament and tau proteins in vivo. *Exp Neurol.* 163:388-391.
204. Sherrington, R., E.I. Rogaev, Y. Liang, E.A. Rogaeva, G. Levesque, M. Ikeda, H. Chi, C. Lin, G. Li, K. Holman, T. Tsuda, L. Mar, J.F. Foncin, A.C. Bruni, M.P. Montesi, S. Sorbi, I. Rainero, L. Pinessi, L. Nee, I. Chumakov, D. Pollen, A. Brookes, P. Sanseau, R.J. Polinsky, W. Wasco, H.A. Da Silva, J.L. Haines, M.A. Perkicak-Vance, R.E. Tanzi, A.D. Roses, P.E. Fraser, J.M. Rommens, and P.H. St George-Hyslop. 1995. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 375:754-760.
205. Shibata, M., S. Yamada, S.R. Kumar, M. Calero, J. Bading, B. Frangione, D.M. Holtzman, C.A. Miller, D.K. Strickland, J. Ghiso, and B.V. Zlokovic. 2000. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest.* 106:1489-1499.
206. Slack, B.E., L.K. Ma, and C.C. Seah. 2001. Constitutive shedding of the amyloid precursor protein ectodomain is up-regulated by tumour necrosis factor-alpha converting enzyme. *Biochem J.* 357:787-794.
207. Slunt, H.H., G. Thinakaran, C. Von Koch, A.C. Lo, R.E. Tanzi, and S.S. Sisodia. 1994. Expression of a ubiquitous, cross-reactive homologue of the mouse beta-amyloid precursor protein (APP). *J Biol Chem.* 269:2637-2644.
208. Smith, Q.R., and Nagura, H. (2001). Fatty acid uptake and incorporation in brain: studies with the perfusion model. *J Mol Neurosci* 16, 167-172; discussion 215-121.
209. Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., and Dallner, G. (1991). Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 26, 421-425.
210. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, Hartmann T; LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Dec;16(12):965-975. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30332-0. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29097166; PMCID: PMC5697936.
211. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, Hartmann T; LipiDiDiet clinical study group. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021 Jan;17(1):29-40. doi: 10.1002/alz.12172. Epub 2020 Sep

13. Erratum in: *Alzheimers Dement.* 2021 May;17(5):909. PMID: 32920957; PMCID: PMC7821311.
212. Spector, R. (1988). Fatty acid transport through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 50, 639-643.
213. Sprecher, H., and Chen, Q. (1999). Polyunsaturated fatty acid biosynthesis: a microsomal-peroxisomal process. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60, 317-321.
214. Streit, W.J., J.R. Conde, S.E. Fendrick, B.E. Flanary, and C.L. Mariani. 2005. Role of microglia in the central nervous system's immune response. *Neurol Res.* 27:685-691.
215. Strittmatter, W.J., A.M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G.S. Salvesen, and A.D. Roses. 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:1977-1981.
216. Sundler, R., and B. Akesson. 1975. Regulation of phospholipid biosynthesis in isolated rat hepatocytes. Effect of different substrates. *J Biol Chem.* 250:3359-3367.
217. Tamaoka, A., N. Sawamura, A. Odaka, N. Suzuki, H. Mizusawa, S. Shoji, and H. Mori. 1995. Amyloid beta protein 1-42/43 (A beta 1-42/43) in cerebellar diffuse plaques: enzyme-linked immunosorbent assay and immunocytochemical study. *Brain Res.* 679:151-156.
218. Tancredi, V., G. D'Arcangelo, F. Grassi, P. Tarroni, G. Palmieri, A. Santoni, and F. Eusebi. 1992. Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 146:176-178.
219. Tancredi, V., M. D'Antuono, C. Cafè, S. Giovedì, M.C. Buè, G. D'Arcangelo, F. Onofri, and F. Benfenati. 2000. The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK. *J Neurochem.* 75:634-643.
220. Tanford, C. (1987). Amphiphile orientation: physical chemistry and biological function. *Biochem Soc Trans* 15 Suppl, 1S-7S.
221. Teather, L.A., and R.J. Wurtman. 2006. Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats. *J Nutr.* 136:2834-2837.
222. Terry, R.D., E. Masliah, D.P. Salmon, N. Butters, R. DeTeresa, R. Hill, L.A. Hansen, and R. Katzman. 1991. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.* 30:572-580.
223. Thomas MH, Pelleieux S, Vitale N, Olivier JL. Dietary arachidonic acid as a risk factor for age-associated neurodegenerative diseases: Potential mechanisms. *Biochimie.* 2016 Nov;130:168-177. doi: 10.1016/j.biochi.2016.07.013. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27473185.
224. Towbin, H., Staehelin, T., and Gordon, J. (1979). Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76, 4350-4354.
225. Tso, P., and Fujimoto, K. (1991). The absorption and transport of lipids by the small intestine. *Brain Res Bull* 27, 477-482.
226. Tully, A.M., Roche, H.M., Doyle, R., Fallon, C., Bruce, I., Lawlor, B., Coakley, D., and Gibney, M.J. (2003). Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 89, 483-489.
227. Tupper, E.E., and H.R. Arias. 2005. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 37:289-305.
228. van Wijk, N., C.J. Watkins, M. Böhlke, T.J. Maher, R.J. Hageman, P.J. Kamphuis, L.M. Broersen, and R.J. Wurtman. 2012a. Plasma choline concentration varies with different dietary levels of vitamins B6, B12 and folic acid in rats maintained on choline-adequate diets. *Br J Nutr.* 107:1408-1412.
229. van Wijk, N., C.J. Watkins, R.J. Hageman, J.C. Sijben, P.G. Kamphuis, R.J. Wurtman, and L.M. Broersen. 2012b. Combined dietary folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 intake influences plasma docosahexaenoic acid concentration in rats. *Nutr Metab (Lond).* 9:49.

230. Vandenabeele, P., and W. Fiers. 1991. Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1-/IL-6-mediated 'acute phase response' in the brain? *Immunol Today*. 12:217-219.
231. Vassar, R., B.D. Bennett, S. Babu-Khan, S. Kahn, E.A. Mendiaz, P. Denis, D.B. Teplow, S. Ross, P. Amarante, R. Loeloff, Y. Luo, S. Fisher, J. Fuller, S. Edenson, J. Lile, M.A. Jarosinski, A.L. Biere, E. Curran, T. Burgess, J.C. Louis, F. Collins, J. Treanor, G. Rogers, and M. Citron. 1999. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 286:735-741.
232. Vetrivel, K.S., H. Cheng, W. Lin, T. Sakurai, T. Li, N. Nukina, P.C. Wong, H. Xu, and G. Thinakaran. 2004. Association of gamma-secretase with lipid rafts in post-Golgi and endosome membranes. *J Biol Chem*. 279:44945-44954.
233. Villariba, C.C. (2011). Virgin coconut oil hailed as cure for Alzheimer's.
234. Villemagne, V.L., S. Burnham, P. Bourgeat, B. Brown, K.A. Ellis, O. Salvado, C. Szoek, S.L. Macaulay, R. Martins, P. Maruff, D. Ames, C.C. Rowe, C.L. Masters, and A.I.B.a.L.A.R. Group. 2013. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 12:357-367.
235. Walter, J., R. Fluhrer, B. Hartung, M. Willem, C. Kaether, A. Capell, S. Lammich, G. Multhaup, and C. Haass. 2001. Phosphorylation regulates intracellular trafficking of beta-secretase. *J Biol Chem*. 276:14634-14641.
236. Wang, R., D. Sweeney, S.E. Gandy, and S.S. Sisodia. 1996. The profile of soluble amyloid beta protein in cultured cell media. Detection and quantification of amyloid beta protein and variants by immunoprecipitation-mass spectrometry. *J Biol Chem*. 271:31894-31902.
237. Wasco, W., K. Bupp, M. Magendantz, J.F. Gusella, R.E. Tanzi, and F. Solomon. 1992. Identification of a mouse brain cDNA that encodes a protein related to the Alzheimer disease-associated amyloid beta protein precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89:10758-10762.
238. Wasco, W., S. Gurubhagavatula, M.D. Paradis, D.M. Romano, S.S. Sisodia, B.T. Hyman, R.L. Neve, and R.E. Tanzi. 1993. Isolation and characterization of APLP2 encoding a homologue of the Alzheimer's associated amyloid beta protein precursor. *Nat Genet*. 5:95-100.
239. Wassall, S.R., and W. Stillwell. 2009. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain formation in membranes. *Biochim Biophys Acta*. 1788:24-32.
240. Weingarten, M.D., A.H. Lockwood, S.Y. Hwo, and M.W. Kirschner. 1975. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 72:1858-1862.
241. Wells K, Farooqui AA, Liss L, Horrocks LA. Neural membrane phospholipids in Alzheimer disease. *Neurochemical Research*. 1995;20(11):1329–1333.
242. Whelan, J., and Rust, C. (2006). Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr* 26, 75-103.
243. Whiley, L., Sen, A., Heaton, J., Proitsi, P., Garcia-Gomez, D., Leung, R., Smith, N., Thambisetty, M., Kloszewska, I., Mecocci, P., Soininen, H., Tsolaki, M., Vellas, B., Lovestone, S., Legido-Quigley, C., and AddNeuroMed, C. (2014). Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 35, 271-278.
244. White, B. (2009). Dietary fatty acids. *Am Fam Physician* 80, 345-350.
245. Wiktorowska-Owczarek, A., Berezinska, M., and Nowak, J.Z. (2015). PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med* 24, 931-941.
246. Winkler, E., F. Kamp, J. Scheuring, A. Ebke, A. Fukumori, and H. Steiner. 2012. Generation of Alzheimer disease-associated amyloid β 42/43 peptide by γ -secretase can be inhibited directly by modulation of membrane thickness. *J Biol Chem*. 287:21326-21334.
247. Wolfe, M.S., W. Xia, B.L. Ostaszewski, T.S. Diehl, W.T. Kimberly, and D.J. Selkoe. 1999. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*. 398:513-517.
248. Wurtman, R.J., I.H. Ulus, M. Cansev, C.J. Watkins, L. Wang, and G. Marzloff. 2006. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res*. 1088:83-92.

249. Wurtman, R.J., M. Cansev, T. Sakamoto, and I.H. Ulus. 2009. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr.* 29:59-87.
250. Wyss-Coray, T., J.D. Loike, T.C. Brionne, E. Lu, R. Anankov, F. Yan, S.C. Silverstein, and J. Husemann. 2003. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta in vitro and in situ. *Nat Med.* 9:453-457.
251. Yagami T, Yamamoto Y, Koma H. The role of secretory phospholipase A₂ in the central nervous system and neurological diseases. *Mol Neurobiol.* 2014 Apr;49(2):863-76. doi: 10.1007/s12035-013-8565-9. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24113843.
252. Yan, R., M.J. Bienkowski, M.E. Shuck, H. Miao, M.C. Tory, A.M. Pauley, J.R. Brashier, N.C. Stratman, W.R. Mathews, A.E. Buhl, D.B. Carter, A.G. Tomasselli, L.A. Parodi, R.L. Heinrikson, and M.E. Gurney. 1999. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. *Nature.* 402:533-537.
253. Yang, X., Sheng, W., Sun, G.Y., and Lee, J.C. (2011). Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and alpha-secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int* 58, 321-329.
254. Yoshikai, S., H. Sasaki, K. Doh-ura, H. Furuya, and Y. Sakaki. 1990. Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene.* 87:257-263.
255. Zavodnik, I.B., Zaborowski, A., Niekurzak, A., and Bryszewska, M. (1997). Effect of free fatty acids on erythrocyte morphology and membrane fluidity. *Biochem Mol Biol Int* 42, 123-133.
256. Zierenberg, O., and Grundy, S.M. (1982). Intestinal absorption of polyenephosphatidylcholine in man. *J Lipid Res* 23, 1136-1142.

8 Anhang

8.1 Zusammenhänge zwischen den Gehältern verschiedener Lipidmetabolite nach Therapie mit Placebo/Fortasyn

Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen den Gehältern der verschiedenen Lipidmetabolite dargestellt. Zur Berechnung wurde bei nicht-normalverteilten Ergebnissen die Spearman-Korrelation verwendet, die zwei-seitige Signifikanz ist jeweils angegeben. Es wurde stets die Korrelation im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo bzw. Souvenaid® (V7-V1) sowie zum Endpunkt der Therapie (V7) berechnet.

8.1.1 Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine

Tabelle 27: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,854**	,969**	,020	-,101	-,153*
	Sig.		,000	,000	,781	,151	,028
Pcaa sat	Korrel.	,854**	1,000	,879**	-,305**	-,492**	-,126
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,073
Pcaa unsat	Korrel.	,969**	,879**	1,000	-,079	-,160*	-,074
	Sig.	,000	,000		,260	,022	,296
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,020	-,305**	-,079	1,000	,658**	-,574**
	Sig.	,781	,000	,260		,000	,000
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,101	-,492**	-,160*	,658**	1,000	,139*
	Sig.	,151	,000	,022	,000		,048
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,153*	-,126	-,074	-,574**	,139*	1,000
	Sig.	,028	,073	,296	,000	,048	
Pcaa CX:1	Korrel.	,875**	,748**	,813**	,222**	-,163*	-,516**
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,020	,000
Pcaa CX:2	Korrel.	,850**	,632**	,733**	,173*	,059	-,226**
	Sig.	,000	,000	,000	,013	,400	,001
Pcaa CX:3	Korrel.	,757**	,506**	,640**	,365**	,111	-,380**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,113	,000
Pcaa CX:4	Korrel.	,825**	,637**	,809**	,146*	,122	-,060
	Sig.	,000	,000	,000	,038	,083	,397

Pcaa CX:5	Korrel.	,611**	,704**	,753**	-,456**	-,355**	,276**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcaa CX:6	Korrel.	,483**	,634**	,625**	-,506**	-,390**	,271**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,047	-,248**	-,163*	,564**	,445**	-,286**
	Sig.	,502	,000	,020	,000	,000	,000

Tabelle 28: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,875**	,850**	,757**	,825**	,611**	,483**	-,047
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,502
Pcaa sat	Korrel.	,748**	,632**	,506**	,637**	,704**	,634**	-,248**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcaa unsat	Korrel.	,813**	,733**	,640**	,809**	,753**	,625**	-,163*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,020
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,222**	,173*	,365**	,146*	-,456**	-,506**	,564**
	Sig.	,001	,013	,000	,038	,000	,000	,000
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,163*	,059	,111	,122	-,355**	-,390**	,445**
	Sig.	,020	,400	,113	,083	,000	,000	,000
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,516**	-,226**	-,380**	-,060	,276**	,271**	-,286**
	Sig.	,000	,001	,000	,397	,000	,000	,000
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,797**	,836**	,689**	,381**	,271**	,047
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,503
Pcaa CX:2	Korrel.	,797**	1,000	,843**	,683**	,254**	,155*	,138*
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,027	,050
Pcaa CX:3	Korrel.	,836**	,843**	1,000	,728**	,137	-,064	,342**
	Sig.	,000	,000		,000	,051	,366	,000
Pcaa CX:4	Korrel.	,689**	,683**	,728**	1,000	,491**	,256**	,286**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,000
Pcaa CX:5	Korrel.	,381**	,254**	,137	,491**	1,000	,807**	-,460**
	Sig.	,000	,000	,051	,000		,000	,000
Pcaa CX:6	Korrel.	,271**	,155*	-,064	,256**	,807**	1,000	-,743**
	Sig.	,000	,027	,366	,000	,000		,000
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,047	,138*	,342**	,286**	-,460**	-,743**	1,000
	Sig.	,503	,050	,000	,000	,000	,000	

Tabelle 29: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,831**	1,000**	,110	-,003	-,168*
	Sig.		,000	0,000	,116	,968	,017
Pcaa sat	Korrel.	,831**	1,000	,823**	-,329**	-,512**	-,234**
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,001
Pcaa unsat	Korrel.	1,000**	,823**	1,000	,121	,010	-,165*
	Sig.	0,000	,000		,084	,890	,018
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,110	-,329**	,121	1,000	,740**	-,364**
	Sig.	,116	,000	,084		,000	,000
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,003	-,512**	,010	,740**	1,000	,297**
	Sig.	,968	,000	,890	,000		,000
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,168*	-,234**	-,165*	-,364**	,297**	1,000
	Sig.	,017	,001	,018	,000	,000	
Pcaa CX:1	Korrel.	,947**	,819**	,946**	,208**	-,092	-,443**
	Sig.	,000	,000	,000	,003	,189	,000
Pcaa CX:2	Korrel.	,912**	,688**	,913**	,215**	,117	-,174*
	Sig.	,000	,000	,000	,002	,095	,013
Pcaa CX:3	Korrel.	,887**	,686**	,888**	,232**	,076	-,264**
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,280	,000
Pcaa CX:4	Korrel.	,872**	,665**	,873**	,152*	,111	-,060
	Sig.	,000	,000	,000	,030	,113	,393
Pcaa CX:5	Korrel.	,655**	,629**	,655**	-,182**	-,114	,152*
	Sig.	,000	,000	,000	,009	,105	,031
Pcaa CX:6	Korrel.	,548**	,584**	,546**	-,302**	-,191**	,200**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,006	,004
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,020	-,145*	,023	,404**	,264**	-,223**
	Sig.	,778	,039	,739	,000	,000	,001

Tabelle 30: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,947**	,912**	,887**	,872**	,655**	,548**	,020
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,778
Pcaa sat	Korrel.	,819**	,688**	,686**	,665**	,629**	,584**	-,145*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,039
Pcaa unsat	Korrel.	,946**	,913**	,888**	,873**	,655**	,546**	,023
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,739
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,208**	,215**	,232**	,152*	-,182**	-,302**	,404**
	Sig.	,003	,002	,001	,030	,009	,000	,000
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,092	,117	,076	,111	-,114	-,191**	,264**
	Sig.	,189	,095	,280	,113	,105	,006	,000
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,443**	-,174*	-,264**	-,060	,152*	,200**	-,223**
	Sig.	,000	,013	,000	,393	,031	,004	,001
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,874**	,881**	,798**	,532**	,424**	,091
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,197
Pcaa CX:2	Korrel.	,874**	1,000	,876**	,748**	,400**	,322**	,160*
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,022
Pcaa CX:3	Korrel.	,881**	,876**	1,000	,856**	,371**	,193**	,374**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,006	,000
Pcaa CX:4	Korrel.	,798**	,748**	,856**	1,000	,539**	,339**	,316**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,000
Pcaa CX:5	Korrel.	,532**	,400**	,371**	,539**	1,000	,814**	-,431**
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,000
Pcaa CX:6	Korrel.	,424**	,322**	,193**	,339**	,814**	1,000	-,749**
	Sig.	,000	,000	,006	,000	,000		,000
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,091	,160*	,374**	,316**	-,431**	-,749**	1,000
	Sig.	,197	,022	,000	,000	,000	,000	

Tabelle 31: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,924**	,995**	,105	-,017	-,110
	Sig.		,000	,000	,397	,894	,375
Pcaa sat	Korrel.	,924**	1,000	,923**	-,168	-,298*	-,286*
	Sig.	,000		,000	,173	,014	,019
Pcaa unsat	Korrel.	,995**	,923**	1,000	,094	-,022	-,103
	Sig.	,000	,000		,449	,862	,406
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,105	-,168	,094	1,000	,844**	,172
	Sig.	,397	,173	,449		,000	,164
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,017	-,298*	-,022	,844**	1,000	,602**
	Sig.	,894	,014	,862	,000		,000
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,110	-,286*	-,103	,172	,602**	1,000
	Sig.	,375	,019	,406	,164	,000	
Pcaa CX:1	Korrel.	,990**	,941**	,986**	,096	-,068	-,202
	Sig.	,000	,000	,000	,439	,587	,100
Pcaa CX:2	Korrel.	,989**	,903**	,978**	,125	,016	-,075
	Sig.	,000	,000	,000	,313	,895	,545
Pcaa CX:3	Korrel.	,970**	,871**	,954**	,185	,055	-,087
	Sig.	,000	,000	,000	,133	,661	,483
Pcaa CX:4	Korrel.	,972**	,881**	,965**	,141	,027	-,066
	Sig.	,000	,000	,000	,255	,828	,596
Pcaa CX:5	Korrel.	,883**	,837**	,915**	-,006	-,074	-,041
	Sig.	,000	,000	,000	,963	,553	,740
Pcaa CX:6	Korrel.	,748**	,740**	,781**	-,075	-,100	-,035
	Sig.	,000	,000	,000	,544	,420	,776
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,158	,039	,121	,380**	,288*	-,047
	Sig.	,201	,753	,330	,002	,018	,703

Tabelle 32: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,990**	,989**	,970**	,972**	,883**	,748**	,158
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,201
Pcaa sat	Korrel.	,941**	,903**	,871**	,881**	,837**	,740**	,039
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,753
Pcaa unsat	Korrel.	,986**	,978**	,954**	,965**	,915**	,781**	,121
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,330
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,096	,125	,185	,141	-,006	-,075	,380**
	Sig.	,439	,313	,133	,255	,963	,544	,002
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,068	,016	,055	,027	-,074	-,100	,288*
	Sig.	,587	,895	,661	,828	,553	,420	,018
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,202	-,075	-,087	-,066	-,041	-,035	-,047
	Sig.	,100	,545	,483	,596	,740	,776	,703
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,976**	,960**	,955**	,864**	,743**	,158
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,200
Pcaa CX:2	Korrel.	,976**	1,000	,976**	,964**	,842**	,694**	,206
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,094
Pcaa CX:3	Korrel.	,960**	,976**	1,000	,970**	,796**	,646**	,266*
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,029
Pcaa CX:4	Korrel.	,955**	,964**	,970**	1,000	,841**	,664**	,274*
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,025
Pcaa CX:5	Korrel.	,864**	,842**	,796**	,841**	1,000	,863**	-,071
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,569
Pcaa CX:6	Korrel.	,743**	,694**	,646**	,664**	,863**	1,000	-,307*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,012
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,158	,206	,266*	,274*	-,071	-,307*	1,000
	Sig.	,200	,094	,029	,025	,569	,012	

Tabelle 33: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,969**	1,000**	,362**	,425**	,105
	Sig.		,000	,000	,003	,000	,397
Pcaa sat	Korrel.	,969**	1,000	,965**	,206	,271*	,041
	Sig.	,000		,000	,095	,026	,744
Pcaa unsat	Korrel.	1,000**	,965**	1,000	,368**	,436**	,114
	Sig.	,000	,000		,002	,000	,360
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,362**	,206	,368**	1,000	,712**	-,192
	Sig.	,003	,095	,002		,000	,119
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,425**	,271*	,436**	,712**	1,000	,439**
	Sig.	,000	,026	,000	,000		,000
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,105	,041	,114	-,192	,439**	1,000
	Sig.	,397	,744	,360	,119	,000	
Pcaa CX:1	Korrel.	,989**	,972**	,987**	,388**	,382**	-,003
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,001	,978
Pcaa CX:2	Korrel.	,976**	,935**	,976**	,395**	,450**	,114
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,000	,359
Pcaa CX:3	Korrel.	,970**	,912**	,972**	,446**	,519**	,149
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,230
Pcaa CX:4	Korrel.	,948**	,912**	,950**	,372**	,495**	,190
	Sig.	,000	,000	,000	,002	,000	,124
Pcaa CX:5	Korrel.	,908**	,885**	,910**	,262*	,441**	,267*
	Sig.	,000	,000	,000	,032	,000	,029
Pcaa CX:6	Korrel.	,830**	,823**	,833**	,188	,392**	,263*
	Sig.	,000	,000	,000	,128	,001	,032
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,063	-,080	-,063	,241*	,046	-,274*
	Sig.	,615	,518	,610	,049	,713	,025

Tabelle 34: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,989**	,976**	,970**	,948**	,908**	,830**	-,063
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,615
Pcaa sat	Korrel.	,972**	,935**	,912**	,912**	,885**	,823**	-,080
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,518
Pcaa unsat	Korrel.	,987**	,976**	,972**	,950**	,910**	,833**	-,063
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,610
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,388**	,395**	,446**	,372**	,262*	,188	,241*
	Sig.	,001	,001	,000	,002	,032	,128	,049
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,382**	,450**	,519**	,495**	,441**	,392**	,046
	Sig.	,001	,000	,000	,000	,000	,001	,713
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,003	,114	,149	,190	,267*	,263*	-,274*
	Sig.	,978	,359	,230	,124	,029	,032	,025
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,967**	,953**	,929**	,881**	,804**	-,041
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,739
Pcaa CX:2	Korrel.	,967**	1,000	,965**	,907**	,839**	,753**	,020
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,870
Pcaa CX:3	Korrel.	,953**	,965**	1,000	,952**	,848**	,749**	,073
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,557
Pcaa CX:4	Korrel.	,929**	,907**	,952**	1,000	,898**	,793**	,044
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,725
Pcaa CX:5	Korrel.	,881**	,839**	,848**	,898**	1,000	,941**	-,312*
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,010
Pcaa CX:6	Korrel.	,804**	,753**	,749**	,793**	,941**	1,000	-,517**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,000
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,041	,020	,073	,044	-,312*	-,517**	1,000
	Sig.	,739	,870	,557	,725	,010	,000	

Tabelle 35: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,702**	,979**	,737**	,714**	-,130
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,528
Pcaa sat	Korrel.	,702**	1,000	,619**	,208	,183	-,069
	Sig.	,000		,001	,309	,371	,739
Pcaa unsat	Korrel.	,979**	,619**	1,000	,832**	,801**	-,142
	Sig.	,000	,001		,000	,000	,489
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,737**	,208	,832**	1,000	,945**	-,197
	Sig.	,000	,309	,000		,000	,336
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,714**	,183	,801**	,945**	1,000	,016
	Sig.	,000	,371	,000	,000		,938
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,130	-,069	-,142	-,197	,016	1,000
	Sig.	,528	,739	,489	,336	,938	
Pcaa CX:1	Korrel.	,969**	,601**	,990**	,843**	,799**	-,180
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,378
Pcaa CX:2	Korrel.	,977**	,624**	,977**	,778**	,770**	-,080
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,699
Pcaa CX:3	Korrel.	,974**	,652**	,967**	,750**	,737**	-,032
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,877
Pcaa CX:4	Korrel.	,961**	,652**	,964**	,766**	,738**	-,056
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,784
Pcaa CX:5	Korrel.	,979**	,685**	,956**	,720**	,724**	-,051
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,805
Pcaa CX:6	Korrel.	,958**	,612**	,963**	,781**	,787**	-,061
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,769
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,175	-,175	-,146	-,056	-,139	,061
	Sig.	,393	,393	,477	,787	,498	,769

Tabelle 36: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,969**	,977**	,974**	,961**	,979**	,958**	-,175
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,393
Pcaa sat	Korrel.	,601**	,624**	,652**	,652**	,685**	,612**	-,175
	Sig.	,001	,001	,000	,000	,000	,001	,393
Pcaa unsat	Korrel.	,990**	,977**	,967**	,964**	,956**	,963**	-,146
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,477
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,843**	,778**	,750**	,766**	,720**	,781**	-,056
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,787
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,799**	,770**	,737**	,738**	,724**	,787**	-,139
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,498
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,180	-,080	-,032	-,056	-,051	-,061	,061
	Sig.	,378	,699	,877	,784	,805	,769	,769
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,954**	,944**	,943**	,943**	,964**	-,175
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,391
Pcaa CX:2	Korrel.	,954**	1,000	,968**	,964**	,966**	,954**	-,134
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,515
Pcaa CX:3	Korrel.	,944**	,968**	1,000	,971**	,968**	,919**	-,098
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,633
Pcaa CX:4	Korrel.	,943**	,964**	,971**	1,000	,932**	,912**	,000
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,999
Pcaa CX:5	Korrel.	,943**	,966**	,968**	,932**	1,000	,959**	-,244
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,229
Pcaa CX:6	Korrel.	,964**	,954**	,919**	,912**	,959**	1,000	-,287
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,155
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,175	-,134	-,098	,000	-,244	-,287	1,000
	Sig.	,391	,515	,633	,999	,229	,155	

Tabelle 37: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa total	Pcaa sat	Pcaa unsat	Pcaa MUFA/SFA	Pcaa PUFA/SFA	Pcaa PUFA/MUFA
Pcaa total	Korrel.	1,000	,944**	,990**	,781**	,729**	,081
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,694
Pcaa sat	Korrel.	,944**	1,000	,906**	,578**	,489*	-,020
	Sig.	,000		,000	,002	,011	,922
Pcaa unsat	Korrel.	,990**	,906**	1,000	,835**	,784**	,086
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,677
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,781**	,578**	,835**	1,000	,928**	-,050
	Sig.	,000	,002	,000		,000	,807
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,729**	,489*	,784**	,928**	1,000	,294
	Sig.	,000	,011	,000	,000		,144
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,081	-,020	,086	-,050	,294	1,000
	Sig.	,694	,922	,677	,807	,144	
Pcaa CX:1	Korrel.	,981**	,900**	,989**	,847**	,764**	-,008
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,970
Pcaa CX:2	Korrel.	,972**	,878**	,976**	,822**	,823**	,206
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,312
Pcaa CX:3	Korrel.	,976**	,893**	,976**	,802**	,806**	,214
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,293
Pcaa CX:4	Korrel.	,979**	,894**	,990**	,829**	,803**	,143
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,487
Pcaa CX:5	Korrel.	,968**	,884**	,964**	,783**	,791**	,212
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,299
Pcaa CX:6	Korrel.	,971**	,874**	,977**	,823**	,809**	,158
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,440
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,198	-,191	-,189	-,076	-,132	-,205
	Sig.	,332	,350	,355	,711	,519	,316

Tabelle 38: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcaa CX:1	Pcaa CX:2	Pcaa CX:3	Pcaa CX:4	Pcaa CX:5	Pcaa CX:6	Pcaa CX:4/CX:6
Pcaa total	Korrel.	,981**	,972**	,976**	,979**	,968**	,971**	-,198
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,332
Pcaa sat	Korrel.	,900**	,878**	,893**	,894**	,884**	,874**	-,191
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,350
Pcaa unsat	Korrel.	,989**	,976**	,976**	,990**	,964**	,977**	-,189
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,355
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,847**	,822**	,802**	,829**	,783**	,823**	-,076
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,711
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,764**	,823**	,806**	,803**	,791**	,809**	-,132
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,519
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,008	,206	,214	,143	,212	,158	-,205
	Sig.	,970	,312	,293	,487	,299	,440	,316
Pcaa CX:1	Korrel.	1,000	,958**	,952**	,973**	,949**	,967**	-,204
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,317
Pcaa CX:2	Korrel.	,958**	1,000	,988**	,969**	,981**	,973**	-,264
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,192
Pcaa CX:3	Korrel.	,952**	,988**	1,000	,980**	,977**	,964**	-,193
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,344
Pcaa CX:4	Korrel.	,973**	,969**	,980**	1,000	,960**	,968**	-,140
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,496
Pcaa CX:5	Korrel.	,949**	,981**	,977**	,960**	1,000	,980**	-,294
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,144
Pcaa CX:6	Korrel.	,967**	,973**	,964**	,968**	,980**	1,000	-,298
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,140
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,204	-,264	-,193	-,140	-,294	-,298	1,000
	Sig.	,317	,192	,344	,496	,144	,140	

Tabelle 39: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcaa total	W_Pcaa sat	W_Pcaa unsat	W_Pcaa MUFA/SFA	W_Pcaa PUFA/SFA	W_Pcaa PUFA/MUFA
S_Pcaa total	Korrel.	-,023	-,091	-,007	,115	,054	-,057
	Sig.	,878	,535	,963	,433	,712	,696
S_Pcaa sat	Korrel.	-,011	-,056	,021	,040	-,007	-,069
	Sig.	,943	,701	,887	,785	,962	,638
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,064	-,128	-,039	,087	,039	-,057
	Sig.	,661	,382	,790	,554	,790	,695
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,031	-,014	-,061	,245	,045	-,237
	Sig.	,832	,922	,676	,090	,757	,102
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,106	-,124	-,132	,083	,159	,159
	Sig.	,470	,397	,365	,569	,276	,274
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,082	-,103	-,074	-,229	,108	,470**
	Sig.	,577	,480	,612	,114	,459	,001
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,013	-,052	,025	,182	,038	-,163
	Sig.	,931	,723	,866	,212	,797	,263
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,078	-,013	,070	,241	,177	-,001
	Sig.	,592	,928	,633	,095	,225	,997
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,006	-,078	-,017	,342*	,217	-,063
	Sig.	,967	,596	,910	,016	,135	,668
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,051	-,131	-,036	,229	,192	,039
	Sig.	,728	,370	,804	,114	,187	,788
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,186	-,232	-,135	-,084	,007	,083
	Sig.	,201	,108	,355	,566	,963	,572
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,160	-,154	-,125	-,267	-,137	,061
	Sig.	,272	,291	,393	,063	,350	,676
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,044	,008	,022	,278	,183	,002
	Sig.	,766	,957	,883	,053	,207	,987

Tabelle 40: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcaa CX:1	W_Pcaa CX:2	W_Pcaa CX:3	W_Pcaa CX:4	W_Pcaa CX:5	W_Pcaa CX:6	W_Pcaa CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	-,008	,003	,009	-,021	-,004	,032	,014
	Sig.	,954	,982	,952	,885	,977	,829	,926
S_Pcaa sat	Korrel.	,007	-,014	-,019	-,040	,078	,139	-,173
	Sig.	,960	,924	,895	,783	,592	,339	,235
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,054	-,055	-,050	-,063	-,005	,046	-,039
	Sig.	,710	,708	,731	,668	,972	,755	,788
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,001	,004	,053	,011	-,220	-,240	,424**
	Sig.	,996	,980	,717	,942	,129	,096	,002
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,129	-,084	-,060	-,031	-,226	-,257	,367**
	Sig.	,376	,566	,683	,834	,119	,074	,009
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,147	-,108	-,118	-,032	,001	-,003	-,115
	Sig.	,314	,461	,418	,827	,992	,986	,432
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,041	,040	,047	,001	,004	,024	,055
	Sig.	,779	,785	,747	,997	,980	,868	,708
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,095	,146	,153	,065	-,015	-,016	,132
	Sig.	,516	,318	,293	,658	,916	,911	,365
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,027	,059	,098	,002	-,104	-,137	,278
	Sig.	,854	,687	,505	,989	,477	,348	,053
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,049	-,016	-,001	,038	-,053	-,095	,386**
	Sig.	,737	,914	,995	,793	,716	,517	,006
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,206	-,214	-,233	-,181	,049	,097	-,290*
	Sig.	,157	,140	,108	,214	,736	,509	,043
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,178	-,222	-,238	-,222	,000	,245	-,649**
	Sig.	,221	,124	,100	,125	,998	,089	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,068	,111	,149	,170	-,109	-,290*	,937**
	Sig.	,643	,449	,308	,244	,458	,043	,000

Tabelle 41: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcaa total	W_Pcaa sat	W_Pcaa unsat	W_Pcaa MUFA/SFA	W_Pcaa PUFA/SFA	W_Pcaa PUFA/MUFA
S_Pcaa total	Korrel.	-,145	-,200	-,133	,324*	,276	,023
	Sig.	,319	,167	,362	,023	,055	,878
S_Pcaa sat	Korrel.	-,389**	-,439**	-,378**	,165	,082	,003
	Sig.	,006	,002	,007	,257	,574	,983
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,140	-,195	-,128	,329*	,275	,015
	Sig.	,337	,179	,382	,021	,055	,920
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,396**	,344*	,396**	,537**	,400**	-,106
	Sig.	,005	,016	,005	,000	,004	,467
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,510**	,474**	,513**	,288*	,419**	,214
	Sig.	,000	,001	,000	,044	,003	,140
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,152	,194	,155	-,492**	-,020	,568**
	Sig.	,296	,181	,289	,000	,890	,000
S_Pcaa CX:1	Korrel.	-,146	-,213	-,136	,450**	,264	-,146
	Sig.	,316	,142	,352	,001	,066	,317
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,062	-,120	-,053	,317*	,272	-,013
	Sig.	,673	,411	,718	,026	,058	,930
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,217	-,278	-,206	,398**	,255	-,088
	Sig.	,134	,053	,156	,005	,077	,548
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,221	-,255	-,209	,273	,237	,013
	Sig.	,128	,077	,149	,058	,102	,929
S_Pcaa CX:5	Korrel.	0,000	-,049	,012	,156	,214	,208
	Sig.	1,000	,739	,932	,283	,139	,151
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,086	-,102	-,079	,013	,142	,194
	Sig.	,555	,484	,591	,927	,331	,181
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,098	-,102	-,099	,148	-,015	-,200
	Sig.	,501	,484	,497	,311	,918	,169

Tabelle 42: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcaa CX:1	W_Pcaa CX:2	W_Pcaa CX:3	W_Pcaa CX:4	W_Pcaa CX:5	W_Pcaa CX:6	W_Pcaa CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	-,141	-,175	-,115	-,061	-,026	-,059	-,032
	Sig.	,333	,230	,432	,680	,857	,688	,829
S_Pcaa sat	Korrel.	-,384**	-,409**	-,371**	-,342*	-,226	-,182	-,199
	Sig.	,006	,003	,009	,016	,119	,210	,170
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,135	-,169	-,110	-,055	-,025	-,059	-,023
	Sig.	,355	,246	,453	,707	,867	,687	,874
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,423**	,389**	,436**	,414**	,299*	,156	,289*
	Sig.	,002	,006	,002	,003	,037	,284	,044
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,495**	,488**	,543**	,584**	,462**	,332*	,217
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,001	,020	,134
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,087	,140	,134	,224	,233	,281	-,174
	Sig.	,554	,338	,359	,122	,108	,051	,230
S_Pcaa CX:1	Korrel.	-,123	-,167	-,119	-,103	-,061	-,096	-,017
	Sig.	,400	,252	,413	,479	,679	,514	,907
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,052	-,042	-,035	-,045	-,048	-,098	,108
	Sig.	,721	,775	,810	,761	,744	,503	,459
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,209	-,235	-,133	-,119	-,194	-,261	,279
	Sig.	,149	,104	,362	,415	,181	,070	,052
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,221	-,265	-,178	-,064	-,114	-,176	,170
	Sig.	,128	,066	,220	,661	,434	,226	,243
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,019	-,081	-,008	,086	,264	,246	-,408**
	Sig.	,898	,582	,956	,558	,067	,088	,004
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,104	-,156	-,142	-,070	,167	,328*	-,754**
	Sig.	,479	,285	,331	,633	,252	,021	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,084	-,050	,003	-,005	-,304*	-,511**	,940**
	Sig.	,566	,732	,986	,973	,033	,000	,000

Tabelle 43: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa total	CSF_Pcaa sat	CSF_Pcaa unsat	CSF_Pcaa MUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/MUFA
S_Pcaa total	Korrel.	-,242	-,123	-,287	-,331	-,189	,045
	Sig.	,266	,578	,185	,123	,388	,837
S_Pcaa sat	Korrel.	-,324	-,209	-,341	-,347	-,208	,087
	Sig.	,131	,337	,111	,105	,340	,693
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,293	-,169	-,338	-,352	-,208	,053
	Sig.	,174	,441	,115	,100	,340	,809
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,059	,092	,007	-,158	-,106	,135
	Sig.	,788	,677	,975	,471	,631	,538
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,060	,146	-,025	-,185	-,146	,159
	Sig.	,785	,506	,911	,399	,506	,468
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,176	-,012	-,201	-,104	-,208	-,165
	Sig.	,422	,957	,359	,638	,342	,452
S_Pcaa CX:1	Korrel.	-,090	-,154	-,132	-,207	-,050	,032
	Sig.	,683	,483	,547	,344	,819	,886
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,119	-,150	-,186	-,285	-,188	,043
	Sig.	,590	,494	,396	,188	,391	,844
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,130	-,116	-,184	-,304	-,220	,090
	Sig.	,553	,599	,401	,158	,312	,683
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,274	-,017	-,319	-,443*	-,307	,149
	Sig.	,206	,939	,138	,034	,154	,497
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,190	-,077	-,234	-,195	-,116	-,117
	Sig.	,386	,727	,282	,373	,599	,596
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,199	-,170	-,232	-,149	-,074	-,125
	Sig.	,364	,438	,286	,497	,737	,568
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,122	,215	-,124	-,342	-,377	,107
	Sig.	,581	,324	,574	,110	,076	,628

Tabelle 44: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pca a CX:1	CSF_Pca a CX:2	CSF_Pca a CX:3	CSF_Pca a CX:4	CSF_Pca a CX:5	CSF_Pca a CX:6	CSF_Pca a CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	-,309	-,229	-,205	-,296	-,166	-,250	-,074
	Sig.	,151	,293	,349	,170	,449	,250	,737
S_Pcaa sat	Korrel.	-,352	-,307	-,292	-,387	-,249	-,301	-,197
	Sig.	,100	,154	,176	,068	,252	,162	,368
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,362	-,292	-,262	-,364	-,230	-,297	-,152
	Sig.	,090	,177	,227	,088	,291	,168	,488
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,049	,019	,096	,146	-,010	-,047	,594**
	Sig.	,823	,932	,664	,506	,964	,830	,003
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,050	,012	,052	,079	,023	-,011	,364
	Sig.	,819	,957	,812	,720	,918	,961	,088
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,130	-,204	-,243	-,249	-,150	-,154	-,361
	Sig.	,553	,352	,264	,252	,494	,483	,091
S_Pcaa CX:1	Korrel.	-,166	-,081	-,052	-,135	-,043	-,105	-,011
	Sig.	,449	,713	,812	,538	,844	,634	,961
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,198	-,106	-,078	-,140	-,061	-,141	,192
	Sig.	,366	,631	,723	,523	,781	,520	,381
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,208	-,109	-,051	-,080	-,091	-,165	,368
	Sig.	,342	,622	,816	,717	,680	,452	,084
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,343	-,266	-,211	-,290	-,192	-,277	-,039
	Sig.	,109	,220	,333	,180	,381	,201	,861
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,228	-,228	-,203	-,316	-,130	-,189	-,458*
	Sig.	,295	,295	,354	,142	,553	,388	,028
S_Pcaa CX:6	Korrel.	-,217	-,210	-,248	-,368	-,157	-,157	-,564**
	Sig.	,319	,335	,254	,084	,474	,474	,005
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,179	-,116	-,042	,029	-,142	-,193	,732**
	Sig.	,414	,599	,851	,897	,517	,378	,000

Tabelle 45: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa total	CSF_Pcaa sat	CSF_Pcaa unsat	CSF_Pcaa MUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/MUFA
S_Pcaa total	Korrel.	,176	,242	,164	-,018	,055	,203
	Sig.	,422	,266	,455	,936	,802	,354
S_Pcaa sat	Korrel.	,255	,326	,229	-,021	-,010	,056
	Sig.	,240	,129	,293	,925	,964	,799
S_Pcaa unsat	Korrel.	,163	,230	,152	-,030	,047	,220
	Sig.	,457	,291	,488	,893	,830	,312
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,102	-,192	-,061	,125	,151	,086
	Sig.	,644	,381	,781	,571	,491	,697
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,119	-,214	-,075	,160	,220	,126
	Sig.	,590	,326	,733	,466	,312	,565
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,081	-,126	-,047	,158	,125	-,198
	Sig.	,713	,565	,830	,471	,568	,366
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,203	,274	,182	-,072	,026	,288
	Sig.	,354	,206	,406	,744	,907	,183
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,124	,146	,117	,038	,107	,197
	Sig.	,574	,506	,596	,865	,628	,368
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,158	,218	,129	-,079	-,028	,222
	Sig.	,471	,317	,556	,720	,900	,308
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,125	,171	,113	-,083	,035	,289
	Sig.	,568	,435	,609	,707	,876	,182
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,146	,211	,160	-,035	-,009	,021
	Sig.	,506	,333	,466	,876	,968	,925
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,146	,222	,160	,002	,016	,017
	Sig.	,506	,308	,466	,993	,943	,939
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,020	-,027	,013	,011	,047	,085
	Sig.	,929	,904	,954	,961	,830	,700

Tabelle 46: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfaach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pca a CX:1	CSF_Pca a CX:2	CSF_Pca a CX:3	CSF_Pca a CX:4	CSF_Pca a CX:5	CSF_Pca a CX:6	CSF_Pca a CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	,111	,190	,200	,185	,235	,251	-,109
	Sig.	,615	,386	,361	,399	,280	,248	,622
S_Pcaa sat	Korrel.	,207	,215	,205	,206	,299	,299	-,442*
	Sig.	,344	,324	,349	,347	,165	,165	,035
S_Pcaa unsat	Korrel.	,098	,180	,190	,173	,224	,240	-,106
	Sig.	,657	,412	,386	,430	,304	,270	,631
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,078	-,062	-,021	-,012	-,137	-,112	,675**
	Sig.	,723	,778	,925	,957	,532	,612	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,097	-,033	-,016	-,024	-,105	-,086	,497*
	Sig.	,660	,883	,943	,914	,634	,697	,016
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,048	-,025	-,065	-,056	-,035	-,013	-,160
	Sig.	,826	,911	,768	,799	,876	,954	,466
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,126	,205	,224	,200	,251	,258	-,081
	Sig.	,565	,349	,304	,361	,248	,235	,713
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,069	,169	,178	,144	,178	,198	,018
	Sig.	,754	,441	,417	,511	,417	,366	,936
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,072	,122	,183	,180	,158	,160	,202
	Sig.	,744	,581	,404	,412	,471	,466	,356
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,035	,111	,158	,168	,179	,171	,133
	Sig.	,876	,615	,471	,444	,414	,435	,544
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,116	,151	,110	,100	,219	,225	-,418*
	Sig.	,599	,491	,618	,650	,315	,301	,047
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,139	,184	,118	,091	,218	,248	-,689**
	Sig.	,526	,401	,593	,680	,317	,254	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,016	-,043	,052	,096	-,042	-,042	,737**
	Sig.	,943	,844	,812	,664	,847	,847	,000

Tabelle 47: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrzahl ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa total	CSF_Pcaa sat	CSF_Pcaa unsat	CSF_Pcaa MUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/MUFA
W_Pcaa total	Korrel.	,036	-,536	0,000	,286	,250	-,321
	Sig.	,939	,215	1,000	,535	,589	,482
W_Pcaa sat	Korrel.	-,036	-,357	-,107	,143	,143	-,107
	Sig.	,939	,432	,819	,760	,760	,819
W_Pcaa unsat	Korrel.	,036	-,536	0,000	,286	,250	-,321
	Sig.	,939	,215	1,000	,535	,589	,482
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,179	,321	,214	,214	,036	-,321
	Sig.	,702	,482	,645	,645	,939	,482
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	0,000	,321	,143	,179	-,143	-,500
	Sig.	1,000	,482	,760	,702	,760	,253
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,071	,321	,214	,214	-,036	-,429
	Sig.	,879	,482	,645	,645	,939	,337
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,036	-,536	0,000	,286	,250	-,321
	Sig.	,939	,215	1,000	,535	,589	,482
W_Pcaa CX:2	Korrel.	-,036	-,357	-,107	,143	,143	-,107
	Sig.	,939	,432	,819	,760	,760	,819
W_Pcaa CX:3	Korrel.	-,036	-,357	-,107	,143	,143	-,107
	Sig.	,939	,432	,819	,760	,760	,819
W_Pcaa CX:4	Korrel.	-,036	-,357	-,107	,143	,143	-,107
	Sig.	,939	,432	,819	,760	,760	,819
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,143	-,500	,107	,357	,357	-,214
	Sig.	,760	,253	,819	,432	,432	,645
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,143	-,500	,107	,357	,357	-,214
	Sig.	,760	,253	,819	,432	,432	,645
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,821*	-,071	-,857*	-,714	-,786*	-,036
	Sig.	,023	,879	,014	,071	,036	,939

Tabelle 48: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pca a CX:1	CSF_Pca a CX:2	CSF_Pca a CX:3	CSF_Pca a CX:4	CSF_Pca a CX:5	CSF_Pca a CX:6	CSF_Pca a CX:4/CX:6
W_Pcaa total	Korrel.	0,000	,250	,214	,214	,036	-,107	,536
	Sig.	1,000	,589	,645	,645	,939	,819	,215
W_Pcaa sat	Korrel.	-,107	,143	,179	,179	-,036	-,143	,679
	Sig.	,819	,760	,702	,702	,939	,760	,094
W_Pcaa unsat	Korrel.	0,000	,250	,214	,214	,036	-,107	,536
	Sig.	1,000	,589	,645	,645	,939	,819	,215
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,214	,036	,429	,429	,179	,107	,107
	Sig.	,645	,939	,337	,337	,702	,819	,819
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,143	-,143	,214	,214	0,000	-,071	-,143
	Sig.	,760	,760	,645	,645	1,000	,879	,760
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,214	-,036	,143	,143	,071	0,000	-,536
	Sig.	,645	,939	,760	,760	,879	1,000	,215
W_Pcaa CX:1	Korrel.	0,000	,250	,214	,214	,036	-,107	,536
	Sig.	1,000	,589	,645	,645	,939	,819	,215
W_Pcaa CX:2	Korrel.	-,107	,143	,179	,179	-,036	-,143	,679
	Sig.	,819	,760	,702	,702	,939	,760	,094
W_Pcaa CX:3	Korrel.	-,107	,143	,179	,179	-,036	-,143	,679
	Sig.	,819	,760	,702	,702	,939	,760	,094
W_Pcaa CX:4	Korrel.	-,107	,143	,179	,179	-,036	-,143	,679
	Sig.	,819	,760	,702	,702	,939	,760	,094
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,107	,357	,250	,250	,143	,036	,393
	Sig.	,819	,432	,589	,589	,760	,939	,383
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,107	,357	,250	,250	,143	,036	,393
	Sig.	,819	,432	,589	,589	,760	,939	,383
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,857*	-,786*	-,571	-,571	-,821*	-,893**	,786*
	Sig.	,014	,036	,180	,180	,023	,007	,036

Tabelle 49: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa total	CSF_Pcaa sat	CSF_Pcaa unsat	CSF_Pcaa MUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/SFA	CSF_Pcaa PUFA/MUFA
W_Pcaa total	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa sat	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa unsat	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,179	,250	,286	-,107	-,214	,393
	Sig.	,702	,589	,535	,819	,645	,383
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,571	,607	,679	,214	,214	,500
	Sig.	,180	,148	,094	,645	,645	,253
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,500	,393	,357	,107	,429	,179
	Sig.	,253	,383	,432	,819	,337	,702
W_Pcaa CX:1	Korrel.	-,786*	-,714	-,893**	-,429	-,714	-,357
	Sig.	,036	,071	,007	,337	,071	,432
W_Pcaa CX:2	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa CX:3	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa CX:4	Korrel.	-,679	-,571	-,821*	-,536	-,786*	-,321
	Sig.	,094	,180	,023	,215	,036	,482
W_Pcaa CX:5	Korrel.	-,857*	-,786*	-,929**	-,250	-,571	-,536
	Sig.	,014	,036	,003	,589	,180	,215
W_Pcaa CX:6	Korrel.	-,357	-,250	-,500	,071	-,107	-,643
	Sig.	,432	,589	,253	,879	,819	,119
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,536	-,429	-,429	-,143	-,464	-,214
	Sig.	,215	,337	,337	,760	,294	,645

Tabelle 50: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrzahl ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pca a CX:1	CSF_Pca a CX:2	CSF_Pca a CX:3	CSF_Pca a CX:4	CSF_Pca a CX:5	CSF_Pca a CX:6	CSF_Pca a CX:4/CX:6
W_Pcaa total	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa sat	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa unsat	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,250	,179	,179	,286	,179	,036	,214
	Sig.	,589	,702	,702	,535	,702	,939	,645
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,643	,571	,571	,679	,571	,429	,036
	Sig.	,119	,180	,180	,094	,180	,337	,939
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,393	,500	,500	,357	,500	,679	-,786*
	Sig.	,383	,253	,253	,432	,253	,094	,036
W_Pcaa CX:1	Korrel.	-,929**	-,786*	-,786*	-,893**	-,786*	-,714	,571
	Sig.	,003	,036	,036	,007	,036	,071	,180
W_Pcaa CX:2	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa CX:3	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa CX:4	Korrel.	-,893**	-,679	-,679	-,821*	-,679	-,607	,464
	Sig.	,007	,094	,094	,023	,094	,148	,294
W_Pcaa CX:5	Korrel.	-,893**	-,857*	-,857*	-,929**	-,857*	-,750	,536
	Sig.	,007	,014	,014	,003	,014	,052	,215
W_Pcaa CX:6	Korrel.	-,429	-,357	-,357	-,500	-,357	-,143	0,000
	Sig.	,337	,432	,432	,253	,432	,760	1,000
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,500	-,536	-,536	-,429	-,536	-,714	,857*
	Sig.	,253	,215	,215	,337	,215	,071	,014

8.1.2 Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene

Tabelle 51: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/Pcae
Pcae total	Korrel.	1,000	,748**	,982**	-,435**
	Sig.		,000	,000	,000
Pcae sat	Korrel.	,748**	1,000	,753**	-,247**
	Sig.	,000		,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,982**	,753**	1,000	-,462**
	Sig.	,000	,000		,000
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,435**	-,247**	-,462**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	
Pcae CX:1	Korrel.	,932**	,747**	,896**	-,354**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:2	Korrel.	,917**	,613**	,877**	-,447**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:3	Korrel.	,853**	,420**	,816**	-,377**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:4	Korrel.	,822**	,353**	,808**	-,387*
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:5	Korrel.	,910**	,652**	,922**	-,386**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:6	Korrel.	,669**	,893**	,708**	-,315**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,132	-,545**	-,155*	,124
	Sig.	,059	,000	,027	,078

Tabelle 52: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,932**	,917**	,853**	,822**	,910**	,669**	-,132
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,059
Pcae sat	Korrel.	,747**	,613**	,420**	,353**	,652**	,893**	-,545**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,896**	,877**	,816**	,808**	,922**	,708**	-,155*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,027
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,354**	-,447**	-,377**	-,387**	-,386**	-,315**	,124
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,078
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,911**	,786**	,708**	,757**	,587**	-,100
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,154
Pcae CX:2	Korrel.	,911**	1,000	,892**	,762**	,729**	,483**	-,008
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,909
Pcae CX:3	Korrel.	,786**	,892**	1,000	,862**	,748**	,297**	,182**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,009
Pcae CX:4	Korrel.	,708**	,762**	,862**	1,000	,827**	,291**	,293**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,000
Pcae CX:5	Korrel.	,757**	,729**	,748**	,827**	1,000	,663**	-,129
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,065
Pcae CX:6	Korrel.	,587**	,483**	,297**	,291**	,663**	1,000	-,665**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,100	-,008	,182**	,293**	-,129	-,665**	1,000
	Sig.	,154	,909	,009	,000	,065	,000	

Tabelle 53: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/PCae
Pcae total	Korrel.	1,000	,897**	,998**	-,643**
	Sig.		,000	,000	,000
Pcae sat	Korrel.	,897**	1,000	,874**	-,587**
	Sig.	,000		,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,998**	,874**	1,000	-,645**
	Sig.	,000	,000		,000
Pcaa/PCae	Korrel.	-,643**	-,587**	-,645**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	
Pcae CX:1	Korrel.	,962**	,895**	,957**	-,635**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:2	Korrel.	,959**	,855**	,961**	-,687**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:3	Korrel.	,944**	,773**	,954**	-,634**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:4	Korrel.	,915**	,699**	,930**	-,559**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:5	Korrel.	,949**	,816**	,952**	-,600**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:6	Korrel.	,863**	,932**	,844**	-,614**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,165*	-,469**	-,128	,186**
	Sig.	,018	,000	,068	,008

Tabelle 54: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,962**	,959**	,944**	,915**	,949**	,863**	-,165*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,018
Pcae sat	Korrel.	,895**	,855**	,773**	,699**	,816**	,932**	-,469**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,957**	,961**	,954**	,930**	,952**	,844**	-,128
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,068
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,635**	-,687**	-,634**	-,559**	-,600**	-,614**	,186**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,008
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,962**	,900**	,842**	,853**	,806**	-,164*
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,019
Pcae CX:2	Korrel.	,962**	1,000	,942**	,849**	,862**	,783**	-,123
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,079
Pcae CX:3	Korrel.	,900**	,942**	1,000	,919**	,897**	,715**	,040
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,573
Pcae CX:4	Korrel.	,842**	,849**	,919**	1,000	,933**	,696**	,136
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,052
Pcae CX:5	Korrel.	,853**	,862**	,897**	,933**	1,000	,846**	-,123
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,079
Pcae CX:6	Korrel.	,806**	,783**	,715**	,696**	,846**	1,000	-,563**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,164*	-,123	,040	,136	-,123	-,563**	1,000
	Sig.	,019	,079	,573	,052	,079	,000	

Tabelle 55: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/Pcae
Pcae total	Korrel.	1,000	,824**	,987**	-,250*
	Sig.		,000	,000	,041
Pcae sat	Korrel.	,824**	1,000	,763**	-,270*
	Sig.	,000		,000	,027
Pcae unsat	Korrel.	,987**	,763**	1,000	-,240
	Sig.	,000	,000		,050
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,250*	-,270*	-,240	1,000
	Sig.	,041	,027	,050	
Pcae CX:1	Korrel.	,910**	,883**	,847**	-,238
	Sig.	,000	,000	,000	,053
Pcae CX:2	Korrel.	,922**	,805**	,869**	-,242*
	Sig.	,000	,000	,000	,048
Pcae CX:3	Korrel.	,877**	,543**	,901**	-,231
	Sig.	,000	,000	,000	,060
Pcae CX:4	Korrel.	,778**	,373**	,822**	-,132
	Sig.	,000	,002	,000	,289
Pcae CX:5	Korrel.	,852**	,535**	,913**	-,220
	Sig.	,000	,000	,000	,073
Pcae CX:6	Korrel.	,710**	,743**	,746**	-,256*
	Sig.	,000	,000	,000	,036
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,068	-,459**	-,049	,252*
	Sig.	,583	,000	,695	,040

Tabelle 56: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,910**	,922**	,877**	,778**	,852**	,710**	-,068
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,583
Pcae sat	Korrel.	,883**	,805**	,543**	,373**	,535**	,743**	-,459**
	Sig.	,000	,000	,000	,002	,000	,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,847**	,869**	,901**	,822**	,913**	,746**	-,049
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,695
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,238	-,242*	-,231	-,132	-,220	-,256*	,252*
	Sig.	,053	,048	,060	,289	,073	,036	,040
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,951**	,701**	,561**	,614**	,548**	-,114
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,358
Pcae CX:2	Korrel.	,951**	1,000	,805**	,644**	,654**	,509**	-,017
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,890
Pcae CX:3	Korrel.	,701**	,805**	1,000	,896**	,871**	,531**	,149
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,228
Pcae CX:4	Korrel.	,561**	,644**	,896**	1,000	,880**	,421**	,365**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,002
Pcae CX:5	Korrel.	,614**	,654**	,871**	,880**	1,000	,727**	,038
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,758
Pcae CX:6	Korrel.	,548**	,509**	,531**	,421**	,727**	1,000	-,552**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,114	-,017	,149	,365**	,038	-,552**	1,000
	Sig.	,358	,890	,228	,002	,758	,000	

Tabelle 57: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/Pcae
Pcae total	Korrel.	1,000	,881**	,997**	,209
	Sig.		,000	,000	,090
Pcae sat	Korrel.	,881**	1,000	,854**	,186
	Sig.	,000		,000	,131
Pcae unsat	Korrel.	,997**	,854**	1,000	,219
	Sig.	,000	,000		,075
Pcaa/Pcae	Korrel.	,209	,186	,219	1,000
	Sig.	,090	,131	,075	
Pcae CX:1	Korrel.	,927**	,886**	,921**	,174
	Sig.	,000	,000	,000	,158
Pcae CX:2	Korrel.	,934**	,786**	,942**	,150
	Sig.	,000	,000	,000	,226
Pcae CX:3	Korrel.	,944**	,737**	,957**	,186
	Sig.	,000	,000	,000	,131
Pcae CX:4	Korrel.	,882**	,659**	,894**	,197
	Sig.	,000	,000	,000	,109
Pcae CX:5	Korrel.	,933**	,796**	,933**	,258*
	Sig.	,000	,000	,000	,035
Pcae CX:6	Korrel.	,821**	,881**	,799**	,129
	Sig.	,000	,000	,000	,300
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,331**	-,584**	-,295*	,068
	Sig.	,006	,000	,016	,583

Tabelle 58: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,927**	,934**	,944**	,882**	,933**	,821**	-,331**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,006
Pcae sat	Korrel.	,886**	,786**	,737**	,659**	,796**	,881**	-,584**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Pcae unsat	Korrel.	,921**	,942**	,957**	,894**	,933**	,799**	-,295*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,016
Pcaa/Pcae	Korrel.	,174	,150	,186	,197	,258*	,129	,068
	Sig.	,158	,226	,131	,109	,035	,300	,583
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,940**	,846**	,745**	,775**	,709**	-,319**
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,009
Pcae CX:2	Korrel.	,940**	1,000	,935**	,791**	,790**	,657**	-,215
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,081
Pcae CX:3	Korrel.	,846**	,935**	1,000	,906**	,891**	,681**	-,138
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,265
Pcae CX:4	Korrel.	,745**	,791**	,906**	1,000	,924**	,639**	-,004
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,977
Pcae CX:5	Korrel.	,775**	,790**	,891**	,924**	1,000	,843**	-,309*
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,011
Pcae CX:6	Korrel.	,709**	,657**	,681**	,639**	,843**	1,000	-,712**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,000
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,319**	-,215	-,138	-,004	-,309*	-,712**	1,000
	Sig.	,009	,081	,265	,977	,011	,000	

Tabelle 59: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/Pcae
Pcae total	Korrel.	1,000	,962**	,994**	-,437*
	Sig.		,000	,000	,025
Pcae sat	Korrel.	,962**	1,000	,949**	-,477*
	Sig.	,000		,000	,014
Pcae unsat	Korrel.	,994**	,949**	1,000	-,424*
	Sig.	,000	,000		,031
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,437*	-,477*	-,424*	1,000
	Sig.	,025	,014	,031	
Pcae CX:1	Korrel.	,980**	,956**	,971**	-,469*
	Sig.	,000	,000	,000	,016
Pcae CX:2	Korrel.	,964**	,894**	,970**	-,292
	Sig.	,000	,000	,000	,147
Pcae CX:3	Korrel.	,982**	,943**	,988**	-,437*
	Sig.	,000	,000	,000	,026
Pcae CX:4	Korrel.	,926**	,860**	,926**	-,363
	Sig.	,000	,000	,000	,069
Pcae CX:5	Korrel.	,972**	,931**	,975**	-,426*
	Sig.	,000	,000	,000	,030
Pcae CX:6	Korrel.	,932**	,884**	,954**	-,317
	Sig.	,000	,000	,000	,115
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,130	-,126	-,173	-,065
	Sig.	,528	,539	,399	,751

Tabelle 60: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,980**	,964**	,982**	,926**	,972**	,932**	-,130
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,528
Pcae sat	Korrel.	,956**	,894**	,943**	,860**	,931**	,884**	-,126
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,539
Pcae unsat	Korrel.	,971**	,970**	,988**	,926**	,975**	,954**	-,173
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,399
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,469*	-,292	-,437*	-,363	-,426*	-,317	-,065
	Sig.	,016	,147	,026	,069	,030	,115	,751
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,951**	,951**	,891**	,930**	,884**	-,115
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,577
Pcae CX:2	Korrel.	,951**	1,000	,952**	,902**	,934**	,941**	-,224
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,271
Pcae CX:3	Korrel.	,951**	,952**	1,000	,911**	,984**	,949**	-,175
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,391
Pcae CX:4	Korrel.	,891**	,902**	,911**	1,000	,932**	,869**	,032
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,877
Pcae CX:5	Korrel.	,930**	,934**	,984**	,932**	1,000	,932**	-,101
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,624
Pcae CX:6	Korrel.	,884**	,941**	,949**	,869**	,932**	1,000	-,350
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,079
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,115	-,224	-,175	,032	-,101	-,350	1,000
	Sig.	,577	,271	,391	,877	,624	,079	

Tabelle 61: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae total	Pcae sat	Pcae unsat	Pcaa/PCae
Pcae total	Korrel.	1,000	,974**	,995**	-,403*
	Sig.		,000	,000	,041
Pcae sat	Korrel.	,974**	1,000	,958**	-,381
	Sig.	,000		,000	,055
Pcae unsat	Korrel.	,995**	,958**	1,000	-,423*
	Sig.	,000	,000		,031
Pcaa/PCae	Korrel.	-,403*	-,381	-,423*	1,000
	Sig.	,041	,055	,031	
Pcae CX:1	Korrel.	,987**	,954**	,994**	-,461*
	Sig.	,000	,000	,000	,018
Pcae CX:2	Korrel.	,981**	,940**	,984**	-,383
	Sig.	,000	,000	,000	,053
Pcae CX:3	Korrel.	,975**	,926**	,984**	-,395*
	Sig.	,000	,000	,000	,046
Pcae CX:4	Korrel.	,976**	,927**	,984**	-,368
	Sig.	,000	,000	,000	,065
Pcae CX:5	Korrel.	,990**	,966**	,988**	-,357
	Sig.	,000	,000	,000	,074
Pcae CX:6	Korrel.	,977**	,948**	,980**	-,391*
	Sig.	,000	,000	,000	,048
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,054	-,118	-,048	,142
	Sig.	,795	,566	,815	,489

Tabelle 62: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Pcae CX:1	Pcae CX:2	Pcae CX:3	Pcae CX:4	Pcae CX:5	Pcae CX:6	Pcae CX:4/CX:6
Pcae total	Korrel.	,987**	,981**	,975**	,976**	,990**	,977**	-,054
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,795
Pcae sat	Korrel.	,954**	,940**	,926**	,927**	,966**	,948**	-,118
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,566
Pcae unsat	Korrel.	,994**	,984**	,984**	,984**	,988**	,980**	-,048
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,815
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,461*	-,383	-,395*	-,368	-,357	-,391*	,142
	Sig.	,018	,053	,046	,065	,074	,048	,489
Pcae CX:1	Korrel.	1,000	,971**	,969**	,970**	,976**	,976**	-,071
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000	,729
Pcae CX:2	Korrel.	,971**	1,000	,988**	,978**	,985**	,971**	-,012
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000	,954
Pcae CX:3	Korrel.	,969**	,988**	1,000	,975**	,977**	,972**	-,055
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000	,789
Pcae CX:4	Korrel.	,970**	,978**	,975**	1,000	,968**	,957**	,053
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,000	,797
Pcae CX:5	Korrel.	,976**	,985**	,977**	,968**	1,000	,981**	-,069
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000	,736
Pcae CX:6	Korrel.	,976**	,971**	,972**	,957**	,981**	1,000	-,184
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000		,368
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,071	-,012	-,055	,053	-,069	-,184	1,000
	Sig.	,729	,954	,789	,797	,736	,368	

Tabelle 63: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae total	W_Pcae sat	W_Pcae unsat	W_Pcaa/Pcae
S_Pcae total	Korrel.	-,028	-,004	-,015	-,064
	Sig.	,849	,977	,917	,664
S_Pcae sat	Korrel.	-,128	,128	-,120	-,049
	Sig.	,380	,380	,412	,737
S_Pcae unsat	Korrel.	-,011	,005	,002	-,082
	Sig.	,941	,974	,988	,573
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,026	-,042	-,038	,199
	Sig.	,859	,776	,795	,171
S_Pcae CX:1	Korrel.	-,150	-,085	-,134	,006
	Sig.	,302	,560	,360	,969
S_Pcae CX:2	Korrel.	-,104	-,111	-,086	,017
	Sig.	,478	,449	,556	,909
S_Pcae CX:3	Korrel.	-,114	-,139	-,110	-,113
	Sig.	,437	,339	,453	,440
S_Pcae CX:4	Korrel.	,091	-,106	,121	-,129
	Sig.	,536	,471	,407	,379
S_Pcae CX:5	Korrel.	,105	,044	,124	-,137
	Sig.	,474	,766	,396	,348
S_Pcae CX:6	Korrel.	-,066	,163	-,050	-,096
	Sig.	,655	,263	,735	,511
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,155	-,186	,148	,048
	Sig.	,287	,201	,311	,743

Tabelle 64: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae CX:1	W_Pcae CX:2	W_Pcae CX:3	W_Pcae CX:4	W_Pcae CX:5	W_Pcae CX:6	W_Pcae CX:4/CX:6
S_Pcae total	Korrel.	,044	,018	-,077	-,115	,008	,087	-,076
	Sig.	,766	,900	,598	,432	,956	,553	,604
S_Pcae sat	Korrel.	-,073	-,127	-,249	-,336*	-,107	,290*	-,414**
	Sig.	,620	,386	,085	,018	,466	,043	,003
S_Pcae unsat	Korrel.	,051	,034	-,066	-,099	,026	,101	-,070
	Sig.	,727	,818	,653	,499	,857	,491	,632
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,090	-,113	-,065	-,042	-,042	,004	,054
	Sig.	,539	,440	,658	,777	,775	,980	,715
S_Pcae CX:1	Korrel.	-,040	-,090	-,186	-,245	-,116	,020	-,089
	Sig.	,786	,540	,200	,089	,429	,892	,541
S_Pcae CX:2	Korrel.	-,012	,028	-,041	-,171	-,092	-,048	-,043
	Sig.	,937	,849	,781	,239	,529	,742	,768
S_Pcae CX:3	Korrel.	-,033	,023	-,021	-,146	-,111	-,149	-,023
	Sig.	,822	,873	,884	,315	,448	,307	,876
S_Pcae CX:4	Korrel.	,078	,121	,127	,188	,148	-,049	,280
	Sig.	,592	,409	,386	,195	,312	,737	,051
S_Pcae CX:5	Korrel.	,112	,110	,063	,055	,167	,162	,023
	Sig.	,442	,451	,665	,709	,252	,266	,876
S_Pcae CX:6	Korrel.	-,059	-,112	-,209	-,281	-,009	,424**	-,487**
	Sig.	,688	,445	,150	,051	,953	,002	,000
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,180	,216	,208	,372**	,041	-,481**	,864**
	Sig.	,216	,135	,152	,008	,777	,000	,000

Tabelle 65: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae total	W_Pcae sat	W_Pcae unsat	W_Pcaa/Pcae
S_Pcae total	Korrel.	,746**	,675**	,741**	,172
	Sig.	,000	,000	,000	,236
S_Pcae sat	Korrel.	,646**	,745**	,629**	,176
	Sig.	,000	,000	,000	,226
S_Pcae unsat	Korrel.	,745**	,660**	,742**	,164
	Sig.	,000	,000	,000	,259
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,796**	-,723**	-,790**	-,306*
	Sig.	,000	,000	,000	,032
S_Pcae CX:1	Korrel.	,733**	,715**	,729**	,165
	Sig.	,000	,000	,000	,258
S_Pcae CX:2	Korrel.	,780**	,684**	,782**	,180
	Sig.	,000	,000	,000	,217
S_Pcae CX:3	Korrel.	,721**	,583**	,724**	,141
	Sig.	,000	,000	,000	,332
S_Pcae CX:4	Korrel.	,647**	,487**	,643**	,197
	Sig.	,000	,000	,000	,174
S_Pcae CX:5	Korrel.	,691**	,575**	,687**	,198
	Sig.	,000	,000	,000	,173
S_Pcae CX:6	Korrel.	,719**	,761**	,702**	,161
	Sig.	,000	,000	,000	,270
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,245	-,510**	-,225	-,043
	Sig.	,090	,000	,120	,767

Tabelle 66: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae CX:1	W_Pcae CX:2	W_Pcae CX:3	W_Pcae CX:4	W_Pcae CX:5	W_Pcae CX:6	W_Pcae CX:4/CX:6
S_Pcae total	Korrel.	,632**	,654**	,710**	,643**	,717**	,642**	-,270
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,061
S_Pcae sat	Korrel.	,573**	,528**	,559**	,463**	,620**	,735**	-,533**
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000
S_Pcae unsat	Korrel.	,625**	,658**	,721**	,657**	,717**	,622**	-,226
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,118
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,705**	-,739**	-,747**	-,664**	-,753**	-,657**	,312*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,029
S_Pcae CX:1	Korrel.	,663**	,654**	,692**	,604**	,692**	,654**	-,311*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,030
S_Pcae CX:2	Korrel.	,681**	,730**	,766**	,666**	,729**	,627**	-,238
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,099
S_Pcae CX:3	Korrel.	,581**	,666**	,752**	,664**	,681**	,527**	-,105
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,474
S_Pcae CX:4	Korrel.	,488**	,548**	,637**	,651**	,650**	,456**	-,001
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,994
S_Pcae CX:5	Korrel.	,536**	,578**	,661**	,643**	,699**	,571**	-,184
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,205
S_Pcae CX:6	Korrel.	,603**	,584**	,626**	,562**	,710**	,830**	-,564**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,250	-,146	-,097	-,002	-,254	-,671**	,919**
	Sig.	,084	,316	,507	,987	,079	,000	,000

Tabelle 67: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
S_Pcae total	Korrel.	-,343	-,334	-,330	-,084
	Sig.	,109	,119	,124	,703
S_Pcae sat	Korrel.	-,290	-,284	-,263	-,056
	Sig.	,180	,190	,226	,799
S_Pcae unsat	Korrel.	-,360	-,358	-,341	-,067
	Sig.	,092	,094	,111	,761
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	,042	-,037	,051	-,217
	Sig.	,851	,868	,816	,319
S_Pcae CX:1	Korrel.	-,276	-,278	-,263	-,175
	Sig.	,203	,200	,226	,425
S_Pcae CX:2	Korrel.	-,204	-,202	-,204	-,089
	Sig.	,352	,356	,352	,687
S_Pcae CX:3	Korrel.	-,203	-,168	-,201	-,075
	Sig.	,354	,444	,359	,733
S_Pcae CX:4	Korrel.	-,363	-,353	-,357	-,009
	Sig.	,089	,099	,095	,968
S_Pcae CX:5	Korrel.	-,378	-,377	-,353	-,036
	Sig.	,075	,076	,099	,872
S_Pcae CX:6	Korrel.	-,318	-,298	-,287	-,047
	Sig.	,139	,167	,185	,830
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,116	-,111	-,149	,057
	Sig.	,599	,615	,497	,795

Tabelle 68: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pca e CX:1	CSF_Pca e CX:2	CSF_Pca e CX:3	CSF_Pca e CX:4	CSF_Pca e CX:5	CSF_Pca e CX:6	CSF_Pca e CX:4/CX:6
S_Pcae total	Korrel.	-,312	-,313	-,341	-,277	-,352	-,375	-,101
	Sig.	,147	,146	,111	,201	,100	,078	,647
S_Pcae sat	Korrel.	-,247	-,214	-,293	-,324	-,311	-,291	-,231
	Sig.	,256	,326	,174	,131	,148	,179	,288
S_Pcae unsat	Korrel.	-,334	-,321	-,353	-,278	-,362	-,377	-,104
	Sig.	,119	,135	,099	,200	,090	,076	,638
S_Pcaa/Pca e	Korrel.	-,052	-,014	,066	-,079	,063	,076	-,184
	Sig.	,812	,950	,764	,720	,774	,730	,401
S_Pcae CX:1	Korrel.	-,244	-,252	-,276	-,242	-,280	-,315	-,090
	Sig.	,262	,246	,203	,266	,196	,143	,683
S_Pcae CX:2	Korrel.	-,183	-,203	-,208	-,115	-,203	-,226	,005
	Sig.	,404	,354	,342	,603	,354	,299	,982
S_Pcae CX:3	Korrel.	-,176	-,213	-,211	-,104	-,197	-,227	-,018
	Sig.	,422	,328	,333	,638	,368	,297	,936
S_Pcae CX:4	Korrel.	-,343	-,349	-,365	-,218	-,350	-,410	,112
	Sig.	,109	,103	,087	,317	,102	,052	,612
S_Pcae CX:5	Korrel.	-,359	-,317	-,367	-,293	-,387	-,385	-,134
	Sig.	,093	,140	,085	,174	,068	,069	,541
S_Pcae CX:6	Korrel.	-,265	-,223	-,311	-,346	-,362	-,306	-,345
	Sig.	,222	,306	,148	,106	,090	,155	,107
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,135	-,203	-,116	-,003	-,089	-,200	,507*
	Sig.	,538	,354	,599	,989	,687	,361	,014

Tabelle 69: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
S_Pcae total	Korrel.	,055	,045	,091	-,411
	Sig.	,802	,837	,680	,051
S_Pcae sat	Korrel.	,073	,070	,099	-,449*
	Sig.	,740	,750	,654	,032
S_Pcae unsat	Korrel.	,039	,038	,074	-,380
	Sig.	,861	,865	,737	,073
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	,004	,020	-,036	,483*
	Sig.	,986	,929	,872	,020
S_Pcae CX:1	Korrel.	,074	,047	,112	-,482*
	Sig.	,737	,830	,612	,020
S_Pcae CX:2	Korrel.	,058	,045	,096	-,416*
	Sig.	,792	,837	,664	,048
S_Pcae CX:3	Korrel.	,049	,065	,083	-,276
	Sig.	,823	,768	,707	,203
S_Pcae CX:4	Korrel.	-,007	,018	,019	-,272
	Sig.	,975	,936	,932	,210
S_Pcae CX:5	Korrel.	,050	,069	,078	-,394
	Sig.	,819	,754	,723	,063
S_Pcae CX:6	Korrel.	,064	,078	,088	-,418*
	Sig.	,771	,723	,690	,047
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,140	-,099	-,136	,258
	Sig.	,523	,654	,535	,235

Tabelle 70: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serum-(S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae CX:1	CSF_Pcae CX:2	CSF_Pcae CX:3	CSF_Pcae CX:4	CSF_Pcae CX:5	CSF_Pcae CX:6	CSF_Pcae CX:4/CX:6
S_Pcae total	Korrel.	,100	-,027	,074	,042	,012	,043	-,114
	Sig.	,650	,904	,737	,847	,957	,844	,606
S_Pcae sat	Korrel.	,111	,008	,079	,044	,016	,061	-,164
	Sig.	,615	,971	,720	,840	,943	,781	,455
S_Pcae unsat	Korrel.	,080	-,045	,059	,024	,003	,030	-,130
	Sig.	,717	,837	,788	,914	,989	,893	,553
S_Pcaa/ Pcae	Korrel.	-,055	,063	-,042	,015	,032	-,025	,265
	Sig.	,802	,774	,851	,946	,886	,911	,222
S_Pcae CX:1	Korrel.	,126	,006	,109	,055	,033	,069	-,093
	Sig.	,565	,979	,622	,802	,883	,754	,673
S_Pcae CX:2	Korrel.	,109	-,017	,089	,048	,019	,054	-,101
	Sig.	,622	,939	,687	,826	,932	,805	,647
S_Pcae CX:3	Korrel.	,079	-,030	,094	,036	,032	,048	-,144
	Sig.	,720	,893	,670	,872	,886	,826	,511
S_Pcae CX:4	Korrel.	,017	-,100	,009	-,027	-,035	-,032	-,051
	Sig.	,939	,650	,968	,904	,876	,886	,816
S_Pcae CX:5	Korrel.	,083	-,042	,058	,024	,012	,031	-,130
	Sig.	,707	,847	,792	,914	,957	,890	,553
S_Pcae CX:6	Korrel.	,104	-,016	,038	,047	,003	,050	-,214
	Sig.	,638	,943	,865	,830	,989	,819	,326
S_Pcae CX:4/ CX:6	Korrel.	-,137	-,156	-,063	-,120	-,125	-,128	,154
	Sig.	,532	,477	,774	,587	,571	,559	,483

Tabelle 71: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut-(W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
W_Pcae total	Korrel.	,214	0,000	,214	,393
	Sig.	,645	1,000	,645	,383
W_Pcae sat	Korrel.	,321	,107	,321	,286
	Sig.	,482	,819	,482	,535
W_Pcae unsat	Korrel.	,143	-,071	,143	,571
	Sig.	,760	,879	,760	,180
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,143	-,071	-,143	-,464
	Sig.	,760	,879	,760	,294
W_Pcae CX:1	Korrel.	,321	,107	,321	,286
	Sig.	,482	,819	,482	,535
W_Pcae CX:2	Korrel.	,357	,143	,357	,357
	Sig.	,432	,760	,432	,432
W_Pcae CX:3	Korrel.	,143	-,071	,143	,643
	Sig.	,760	,879	,760	,119
W_Pcae CX:4	Korrel.	-,143	-,357	-,143	,857*
	Sig.	,760	,432	,760	,014
W_Pcae CX:5	Korrel.	-,036	-,250	-,036	,714
	Sig.	,939	,589	,939	,071
W_Pcae CX:6	Korrel.	,571	,464	,571	-,071
	Sig.	,180	,294	,180	,879
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,929**	-,964**	-,929**	,607
	Sig.	,003	,000	,003	,148

Tabelle 72: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut-(W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae CX:1	CSF_Pcae CX:2	CSF_Pcae CX:3	CSF_Pcae CX:4	CSF_Pcae CX:5	CSF_Pcae CX:6	CSF_Pcae CX:4/CX:6
W_Pcae total	Korrel.	-,036	,214	,214	,393	,214	,143	-,071
	Sig.	,939	,645	,645	,383	,645	,760	,879
W_Pcae sat	Korrel.	,071	,321	,321	,571	,321	,214	0,000
	Sig.	,879	,482	,482	,180	,482	,645	1,000
W_Pcae unsat	Korrel.	-,107	,143	,143	,250	,143	,107	-,036
	Sig.	,819	,760	,760	,589	,760	,819	,939
W_Pcaa /Pcae	Korrel.	,107	-,143	-,143	,571	-,143	-,214	,643
	Sig.	,819	,760	,760	,180	,760	,645	,119
W_Pcae CX:1	Korrel.	,071	,321	,321	,571	,321	,214	0,000
	Sig.	,879	,482	,482	,180	,482	,645	1,000
W_Pcae CX:2	Korrel.	,107	,357	,357	,607	,357	,250	,107
	Sig.	,819	,432	,432	,148	,432	,589	,819
W_Pcae CX:3	Korrel.	-,179	,143	,143	,250	,143	,036	,250
	Sig.	,702	,760	,760	,589	,760	,939	,589
W_Pcae CX:4	Korrel.	-,464	-,143	-,143	-,214	-,143	-,107	-,107
	Sig.	,294	,760	,760	,645	,760	,819	,819
W_Pcae CX:5	Korrel.	-,321	-,036	-,036	-,036	-,036	0,000	-,179
	Sig.	,482	,939	,939	,939	,939	1,000	,702
W_Pcae CX:6	Korrel.	,429	,571	,571	,357	,571	,536	-,571
	Sig.	,337	,180	,180	,432	,180	,215	,180
W_Pcae CX:4/ CX:6	Korrel.	-,929**	-,929**	-,929**	-,500	-,929**	-,893**	,679
	Sig.	,003	,003	,003	,253	,003	,007	,094

Tabelle 73: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut-(W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
W_Pcae total	Korrel.	,714	,607	,714	-,429
	Sig.	,071	,148	,071	,337
W_Pcae sat	Korrel.	,679	,571	,679	-,536
	Sig.	,094	,180	,094	,215
W_Pcae unsat	Korrel.	,714	,607	,714	-,429
	Sig.	,071	,148	,071	,337
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,821*	-,750	-,821*	0,000
	Sig.	,023	,052	,023	1,000
W_Pcae CX:1	Korrel.	,500	,393	,500	-,536
	Sig.	,253	,383	,253	,215
W_Pcae CX:2	Korrel.	,571	,464	,571	-,321
	Sig.	,180	,294	,180	,482
W_Pcae CX:3	Korrel.	,714	,571	,714	-,214
	Sig.	,071	,180	,071	,645
W_Pcae CX:4	Korrel.	,857*	,750	,857*	-,071
	Sig.	,014	,052	,014	,879
W_Pcae CX:5	Korrel.	,929**	,857*	,929**	-,107
	Sig.	,003	,014	,003	,819
W_Pcae CX:6	Korrel.	,786*	,679	,786*	-,536
	Sig.	,036	,094	,036	,215
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,679	-,571	-,679	,607
	Sig.	,094	,180	,094	,148

Tabelle 74: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblut-(W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal-fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae CX:1	CSF_Pcae CX:2	CSF_Pcae CX:3	CSF_Pcae CX:4	CSF_Pcae CX:5	CSF_Pcae CX:6	CSF_Pcae CX:4/CX:6
W_Pcae total	Korrel.	,679	,429	,464	,821*	,464	,536	,321
	Sig.	,094	,337	,294	,023	,294	,215	,482
W_Pcae sat	Korrel.	,714	,464	,429	,750	,429	,607	,286
	Sig.	,071	,294	,337	,052	,337	,148	,535
W_Pcae unsat	Korrel.	,679	,429	,464	,821*	,464	,536	,321
	Sig.	,094	,337	,294	,023	,294	,215	,482
W_Pcaa /Pcae	Korrel.	-,857*	-,964**	-,929**	-,714	-,929**	-,929**	,571
	Sig.	,014	,000	,003	,071	,003	,003	,180
W_Pcae CX:1	Korrel.	,571	,286	,214	,536	,214	,464	,464
	Sig.	,180	,535	,645	,215	,645	,294	,294
W_Pcae CX:2	Korrel.	,500	,214	,286	,679	,286	,321	,536
	Sig.	,253	,645	,535	,094	,535	,482	,215
W_Pcae CX:3	Korrel.	,607	,429	,536	,786*	,536	,464	,321
	Sig.	,148	,337	,215	,036	,215	,294	,482
W_Pcae CX:4	Korrel.	,750	,571	,679	,893**	,679	,607	,107
	Sig.	,052	,180	,094	,007	,094	,148	,819
W_Pcae CX:5	Korrel.	,857*	,643	,714	,964**	,714	,714	0,000
	Sig.	,014	,119	,071	,000	,071	,071	1,000
W_Pcae CX:6	Korrel.	,821*	,571	,536	,821*	,536	,714	-,071
	Sig.	,023	,180	,215	,023	,215	,071	,879
W_Pcae CX:4/ CX:6	Korrel.	-,714	-,393	-,357	-,714	-,357	-,571	,107
	Sig.	,071	,383	,432	,071	,432	,180	,819

8.1.3 Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine

Tabelle 75: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PCaa	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,962**	,903**	-,468**	,768**	,432**
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000
Lyso sat	Korrel.	,962**	1,000	,768**	-,410**	,668**	,397**
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000
Lyso unsat	Korrel.	,903**	,768**	1,000	-,480**	,804**	,430**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000
Lyso/PCaa	Korrel.	-,468**	-,410**	-,480**	1,000	-,415**	-,132
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,059
Lyso 20:4	Korrel.	,768**	,668**	,804**	-,415**	1,000	,302**
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000
Lyso 22:6	Korrel.	,432**	,397**	,430**	-,132	,302**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,059	,000	

Tabelle 76: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PC	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,968**	,921**	-,522**	,673**	,500**
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000
Lyso sat	Korrel.	,968**	1,000	,816**	-,500**	,592**	,462**
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000
Lyso unsat	Korrel.	,921**	,816**	1,000	-,518**	,748**	,401**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000
Lyso/PC	Korrel.	-,522**	-,500**	-,518**	1,000	-,266**	-,200**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,004
Lyso 20:4	Korrel.	,673**	,592**	,748**	-,266**	1,000	,301**
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000
Lyso 22:6	Korrel.	,500**	,462**	,401**	-,200**	,301**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,004	,000	

Tabelle 77: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PC	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,935**	,788**	-,276*	,639**	,378**
	Sig.		,000	,000	,024	,000	,002
Lyso sat	Korrel.	,935**	1,000	,570**	-,208	,443**	,291*
	Sig.	,000		,000	,091	,000	,017
Lyso unsat	Korrel.	,788**	,570**	1,000	-,231	,849**	,454**
	Sig.	,000	,000		,060	,000	,000
Lyso/PC	Korrel.	-,276*	-,208	-,231	1,000	-,169	-,249*
	Sig.	,024	,091	,060		,173	,042
Lyso 20:4	Korrel.	,639**	,443**	,849**	-,169	1,000	,272*
	Sig.	,000	,000	,000	,173		,026
Lyso 22:6	Korrel.	,378**	,291*	,454**	-,249*	,272*	1,000
	Sig.	,002	,017	,000	,042	,026	

Tabelle 78: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PC	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,949**	,936**	-,608**	,784**	,447**
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000
Lyso sat	Korrel.	,949**	1,000	,832**	-,575**	,705**	,377**
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,002
Lyso unsat	Korrel.	,936**	,832**	1,000	-,533**	,810**	,409**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,001
Lyso/PC	Korrel.	-,608**	-,575**	-,533**	1,000	-,473**	-,260*
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,034
Lyso 20:4	Korrel.	,784**	,705**	,810**	-,473**	1,000	,356**
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,003
Lyso 22:6	Korrel.	,447**	,377**	,409**	-,260*	,356**	1,000
	Sig.	,000	,002	,001	,034	,003	

Tabelle 79: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PC	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,949**	,858**	,372	,819**	,752**
	Sig.		,000	,000	,061	,000	,000
Lyso sat	Korrel.	,949**	1,000	,715**	,221	,714**	,671**
	Sig.	,000		,000	,278	,000	,000
Lyso unsat	Korrel.	,858**	,715**	1,000	,603**	,806**	,701**
	Sig.	,000	,000		,001	,000	,000
Lyso/PC	Korrel.	,372	,221	,603**	1,000	,427*	,298
	Sig.	,061	,278	,001		,030	,140
Lyso 20:4	Korrel.	,819**	,714**	,806**	,427*	1,000	,669**
	Sig.	,000	,000	,000	,030		,000
Lyso 22:6	Korrel.	,752**	,671**	,701**	,298	,669**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,140	,000	

Tabelle 80: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Lyso total	Lyso sat	Lyso unsat	Lyso/PC	Lyso 20:4	Lyso 22:6
Lyso total	Korrel.	1,000	,986**	,922**	,714**	,860**	,744**
	Sig.		,000	,000	,000	,000	,000
Lyso sat	Korrel.	,986**	1,000	,887**	,698**	,809**	,737**
	Sig.	,000		,000	,000	,000	,000
Lyso unsat	Korrel.	,922**	,887**	1,000	,804**	,936**	,670**
	Sig.	,000	,000		,000	,000	,000
Lyso/PC	Korrel.	,714**	,698**	,804**	1,000	,787**	,549**
	Sig.	,000	,000	,000		,000	,004
Lyso 20:4	Korrel.	,860**	,809**	,936**	,787**	1,000	,653**
	Sig.	,000	,000	,000	,000		,000
Lyso 22:6	Korrel.	,744**	,737**	,670**	,549**	,653**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,004	,000	

Tabelle 81: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
S_Lyso total	Korrel.	,292*	,258	,322*	,101	,252	,233
	Sig.	,042	,073	,024	,490	,081	,107
S_Lyso sat	Korrel.	,316*	,294*	,247	,035	,183	,177
	Sig.	,027	,040	,088	,811	,208	,225
S_Lyso unsat	Korrel.	,212	,119	,498**	,123	,385**	,324*
	Sig.	,144	,417	,000	,400	,006	,023
S_Lyso/PC	Korrel.	-,326*	-,225	-,393**	-,049	-,415**	-,068
	Sig.	,022	,120	,005	,738	,003	,645
S_Lyso 20:4	Korrel.	,233	,168	,422**	,031	,528**	,154
	Sig.	,107	,247	,003	,831	,000	,291
S_Lyso 22:6	Korrel.	,163	,183	,247	-,025	,077	,710**
	Sig.	,264	,209	,087	,866	,599	,000

Tabelle 82: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
S_Lyso total	Korrel.	,326*	,288*	,345*	,131	,127	,162
	Sig.	,022	,045	,015	,370	,383	,268
S_Lyso sat	Korrel.	,298*	,297*	,261	,149	,092	,133
	Sig.	,038	,038	,070	,307	,530	,364
S_Lyso unsat	Korrel.	,332*	,245	,461**	,104	,206	,119
	Sig.	,020	,090	,001	,475	,156	,416
S_Lyso/PC	Korrel.	-,201	-,164	-,307*	-,274	-,091	-,072
	Sig.	,165	,260	,032	,056	,534	,625
S_Lyso 20:4	Korrel.	,164	,100	,236	,087	,293*	-,007
	Sig.	,261	,492	,103	,554	,041	,960
S_Lyso 22:6	Korrel.	,117	,126	,068	,063	-,049	,759**
	Sig.	,425	,390	,643	,668	,737	,000

Tabelle 83: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
S_Lyso total	Korrel.	-,039	,078	-,249	-,446*	-,356	-,216
	Sig.	,861	,723	,252	,033	,096	,321
S_Lyso sat	Korrel.	-,022	,079	-,211	-,378	-,339	-,170
	Sig.	,922	,720	,333	,075	,114	,438
S_Lyso unsat	Korrel.	-,085	,035	-,299	-,396	-,384	-,251
	Sig.	,700	,876	,165	,061	,070	,248
S_Lyso/PC	Korrel.	,031	-,047	,061	-,060	,113	,086
	Sig.	,890	,830	,781	,785	,609	,697
S_Lyso 20:4	Korrel.	,064	,193	-,160	-,391	-,226	-,056
	Sig.	,771	,378	,466	,065	,299	,799
S_Lyso 22:6	Korrel.	-,091	,026	-,191	-,164	-,320	-,114
	Sig.	,680	,907	,383	,455	,136	,606

Tabelle 84: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
S_Lyso total	Korrel.	-,073	-,080	-,091	-,242	-,191	-,233
	Sig.	,740	,717	,680	,266	,383	,284
S_Lyso sat	Korrel.	-,039	-,042	-,057	-,224	-,157	-,154
	Sig.	,861	,847	,795	,304	,474	,483
S_Lyso unsat	Korrel.	-,073	-,072	-,072	-,144	-,176	-,302
	Sig.	,740	,744	,744	,511	,422	,161
S_Lyso/PC	Korrel.	,212	,206	,153	,369	,288	,378
	Sig.	,330	,347	,485	,084	,183	,075
S_Lyso 20:4	Korrel.	,045	,038	-,002	-,052	-,077	-,205
	Sig.	,837	,865	,993	,812	,727	,349
S_Lyso 22:6	Korrel.	,051	,015	,045	-,042	-,034	,014
	Sig.	,816	,946	,837	,847	,879	,950

Tabelle 85: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyo o total	CSF_Lyo sat	CSF_Lyo unsat	CSF_Lyo/ PC	CSF_Lyo 20:4	CSF_Lyo 22:6
W_Lyo total	Korrel.	,500	,286	,214	,679	,250	,179
	Sig.	,253	,535	,645	,094	,589	,702
W_Lyo sat	Korrel.	,500	,286	,214	,679	,250	,179
	Sig.	,253	,535	,645	,094	,589	,702
W_Lyo unsat	Korrel.	,500	,286	,214	,679	,250	,179
	Sig.	,253	,535	,645	,094	,589	,702
W_Lyo/PC	Korrel.	,071	-,143	,321	-,036	,786*	,071
	Sig.	,879	,760	,482	,939	,036	,879
W_Lyo 20:4	Korrel.	,071	,107	-,179	,393	-,214	0,000
	Sig.	,879	,819	,702	,383	,645	1,000
W_Lyo 22:6	Korrel.	,286	,214	,036	,536	-,214	,214
	Sig.	,535	,645	,939	,215	,645	,645

Tab. 53: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblut-(W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyo total	CSF_Lyo sat	CSF_Lyo unsat	CSF_Lyo/ PC	CSF_Lyo 20:4	CSF_Lyo 22:6
W_Lyo total	Korrel.	,214	,214	-,071	-,214	,179	-,143
	Sig.	,645	,645	,879	,645	,702	,760
W_Lyo sat	Korrel.	,214	,214	-,071	-,214	,179	-,143
	Sig.	,645	,645	,879	,645	,702	,760
W_Lyo unsat	Korrel.	,393	,393	,071	-,071	,214	-,036
	Sig.	,383	,383	,879	,879	,645	,939
W_Lyo/PC	Korrel.	-,679	-,679	-,857*	-1,000**	-,536	-,464
	Sig.	,094	,094	,014		,215	,294
W_Lyo 20:4	Korrel.	,571	,571	,286	,179	,357	,143
	Sig.	,180	,180	,535	,702	,432	,760
W_Lyo 22:6	Korrel.	,429	,429	,321	,250	,179	0,000
	Sig.	,337	,337	,482	,589	,702	1,000

8.1.4 Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline

Tabelle 86: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa	W_SM total	W_SM/Pcaa	CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
S_SM total	Korrel.	1,000	,144*	-,101	-,022	-,278	,429*
	Sig.		,040	,491	,878	,200	,041
S_SM/Pcaa	Korrel.	,144*	1,000	,034	,247	,103	,013
	Sig.	,040		,816	,088	,641	,954
W_SM total	Korrel.	-,101	,034	1,000	,099	,321	0,000
	Sig.	,491	,816		,425	,482	1,000
W_SM/Pcaa	Korrel.	-,022	,247	,099	1,000	,071	,036
	Sig.	,878	,088	,425		,879	,939
CSF_SM total	Korrel.	-,278	,103	,321	,071	1,000	,145
	Sig.	,200	,641	,482	,879		,479
CSF_SM/Pcaa	Korrel.	,429*	,013	0,000	,036	,145	1,000
	Sig.	,041	,954	1,000	,939	,479	

Tab. 55: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa	W_SM total	W_SM/Pcaa	CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
S_SM total	Korrel.	1,000	,369**	,476**	-,222	,291	,138
	Sig.		,000	,001	,126	,179	,529
S_SM/Pcaa	Korrel.	,369**	1,000	,617**	-,364*	,041	,525*
	Sig.	,000		,000	,010	,854	,010
W_SM total	Korrel.	,476**	,617**	1,000	-,398**	,321	,429
	Sig.	,001	,000		,001	,482	,337
W_SM/Pcaa	Korrel.	-,222	-,364*	-,398**	1,000	,750	-,036
	Sig.	,126	,010	,001		,052	,939
CSF_SM total	Korrel.	,291	,041	,321	,750	1,000	-,007
	Sig.	,179	,854	,482	,052		,972
CSF_SM/Pcaa	Korrel.	,138	,525*	,429	-,036	-,007	1,000
	Sig.	,529	,010	,337	,939	,972	

8.1.5 Spearman-Korrelationen der Carnitine

Tabelle 87: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	,601**	,544**	,597**	,598**
	Sig.		,000	,000	,000	,000
C2/C0	Korrel.	,601**	1,000	,894**	,997**	,727**
	Sig.	,000		,000	,000	,000
C2/C3	Korrel.	,544**	,894**	1,000	,869**	,666**
	Sig.	,000	,000		,000	,000
(C2+C3)/C0	Korrel.	,597**	,997**	,869**	1,000	,719**
	Sig.	,000	,000	,000		,000
(C16+C18)/C0	Korrel.	,598**	,727**	,666**	,719**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,000	

Tabelle 88: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	,606**	,518**	,593**	,532**
	Sig.		,000	,000	,000	,000
C2/C0	Korrel.	,606**	1,000	,759**	,995**	,707**
	Sig.	,000		,000	,000	,000
C2/C3	Korrel.	,518**	,759**	1,000	,704**	,430**
	Sig.	,000	,000		,000	,000
(C2+C3)/C0	Korrel.	,593**	,995**	,704**	1,000	,714**
	Sig.	,000	,000	,000		,000
(C16+C18)/C0	Korrel.	,532**	,707**	,430**	,714**	1,000
	Sig.	,000	,000	,000	,000	

Tabelle 89: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	,139	,054	,149	,303*
	Sig.		,262	,665	,229	,013
C2/C0	Korrel.	,139	1,000	,871**	,989**	,583**
	Sig.	,262		,000	,000	,000
C2/C3	Korrel.	,054	,871**	1,000	,830**	,422**
	Sig.	,665	,000		,000	,000
(C2+C3)/C0	Korrel.	,149	,989**	,830**	1,000	,595**
	Sig.	,229	,000	,000		,000
(C16+C18)/C0	Korrel.	,303*	,583**	,422**	,595**	1,000
	Sig.	,013	,000	,000	,000	

Tabelle 90: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	-,460**	-,353**	-,471**	-,272*
	Sig.		,000	,003	,000	,026
C2/C0	Korrel.	-,460**	1,000	,877**	,984**	,589**
	Sig.	,000		,000	,000	,000
C2/C3	Korrel.	-,353**	,877**	1,000	,806**	,368**
	Sig.	,003	,000		,000	,002
(C2+C3)/C0	Korrel.	-,471**	,984**	,806**	1,000	,639**
	Sig.	,000	,000	,000		,000
(C16+C18)/C0	Korrel.	-,272*	,589**	,368**	,639**	1,000
	Sig.	,026	,000	,002	,000	

Tabelle 91: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	-,032	-,573**	,196	,580**
	Sig.		,877	,002	,338	,002
C2/C0	Korrel.	-,032	1,000	,263	,912**	-,013
	Sig.	,877		,194	,000	,948
C2/C3	Korrel.	-,573**	,263	1,000	-,071	-,785**
	Sig.	,002	,194		,729	,000
(C2+C3)/C0	Korrel.	,196	,912**	-,071	1,000	,295
	Sig.	,338	,000	,729		,143
(C16+C18)/C0	Korrel.	,580**	-,013	-,785**	,295	1,000
	Sig.	,002	,948	,000	,143	

Tabelle 92: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		Ac-Carnitine total	C2/C0	C2/C3	(C2+C3)/C0	(C16+C18)/C0
Ac-Carnitine total	Korrel.	1,000	,250	-,352	,372	,411*
	Sig.		,218	,078	,061	,037
C2/C0	Korrel.	,250	1,000	,260	,910**	,002
	Sig.	,218		,199	,000	,991
C2/C3	Korrel.	-,352	,260	1,000	-,104	-,884**
	Sig.	,078	,199		,612	,000
(C2+C3)/C0	Korrel.	,372	,910**	-,104	1,000	,348
	Sig.	,061	,000	,612		,082
(C16+C18)/C0	Korrel.	,411*	,002	-,884**	,348	1,000
	Sig.	,037	,991	,000	,082	

Tabelle 93: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
S_Ac-Carnitine total	Korrel.	,164	-,181	-,210	-,207	-,085
	Sig.	,261	,214	,147	,154	,562
S_C2/C0	Korrel.	,201	,200	,251	,184	,087
	Sig.	,166	,168	,082	,206	,552
S_C2/C3	Korrel.	,174	,227	,287*	,191	,056
	Sig.	,233	,116	,045	,189	,705
S_(C2+C3)/C0	Korrel.	,217	,165	,200	,151	,084
	Sig.	,133	,258	,169	,299	,565
S_(C16+C18)/C0	Korrel.	,337*	,279	,239	,266	,368**
	Sig.	,018	,052	,098	,065	,009

Tabelle 94: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Vollblutproben (W) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
S_Ac-Carnitine total	Korrel.	,338*	-,122	-,220	-,117	-,015
	Sig.	,018	,403	,129	,422	,916
S_C2/C0	Korrel.	-,194	,126	-,041	,155	,132
	Sig.	,182	,389	,782	,287	,366
S_C2/C3	Korrel.	-,117	,075	,083	,043	-,072
	Sig.	,423	,609	,570	,769	,625
S_(C2+C3)/C0	Korrel.	-,171	,114	-,061	,149	,140
	Sig.	,241	,435	,678	,307	,338
S_(C16+C18)/C0	Korrel.	-,104	,175	-,009	,190	,489**
	Sig.	,477	,229	,952	,191	,000

Tabelle 95: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
S_Ac-Carnitine total	Korrel.	-,224	,148	,281	,052	-,254
	Sig.	,304	,500	,195	,812	,242
S_C2/C0	Korrel.	,031	,350	,198	,206	-,143
	Sig.	,890	,102	,366	,347	,514
S_C2/C3	Korrel.	-,042	,533**	,314	,356	-,220
	Sig.	,851	,009	,144	,096	,312
S_(C2+C3)/C0	Korrel.	,035	,327	,191	,179	-,154
	Sig.	,876	,128	,383	,414	,483
S_(C16+C18)/C0	Korrel.	-,375	,267	,293	,186	-,211
	Sig.	,078	,218	,174	,396	,333

Tabelle 96: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
S_Ac-Carnitine total	Korrel.	-,151	-,161	,147	-,210	-,032
	Sig.	,491	,463	,503	,335	,886
S_C2/C0	Korrel.	-,250	-,041	,054	-,040	,043
	Sig.	,250	,854	,805	,858	,844
S_C2/C3	Korrel.	-,107	,019	,027	,042	,118
	Sig.	,628	,932	,904	,851	,593
S_(C2+C3)/C0	Korrel.	-,260	-,046	,059	-,047	,018
	Sig.	,231	,833	,788	,830	,936
S_(C16+C18)/C0	Korrel.	-,474*	-,321	,166	-,315	-,121
	Sig.	,022	,135	,449	,143	,584

Tabelle 97: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
W_Ac-Carnitine total	Korrel.	-,036	,143	,071	,214	-,071
	Sig.	,939	,760	,879	,645	,879
W_C2/C0	Korrel.	-,679	,286	,643	,071	-,357
	Sig.	,094	,535	,119	,879	,432
W_C2/C3	Korrel.	-,821*	,321	,607	,107	-,321
	Sig.	,023	,482	,148	,819	,482
W_(C2+C3)/C0	Korrel.	-,571	,143	,500	-,071	-,286
	Sig.	,180	,760	,253	,879	,535
W_(C16+C18)/C0	Korrel.	,179	,357	-,214	,429	,500
	Sig.	,702	,432	,645	,337	,253

Tabelle 98: Spearman-Korrelationen der Carnitine in humanen Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
W_Ac-Carnitine total	Korrel.	-,179	,393	,857*	,321	-,464
	Sig.	,702	,383	,014	,482	,294
W_C2/C0	Korrel.	-,643	0,000	,679	-,071	-,714
	Sig.	,119	1,000	,094	,879	,071
W_C2/C3	Korrel.	-,393	,321	,786*	,179	-,821*
	Sig.	,383	,482	,036	,702	,023
W_(C2+C3)/C0	Korrel.	-,607	-,071	,500	-,107	-,607
	Sig.	,148	,879	,253	,819	,148
W_(C16+C18)/C0	Korrel.	-,571	-,143	,821*	-,214	-,643
	Sig.	,180	,760	,023	,645	,119

8.1.6 Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Phosphatidylcholin-Plasmalogene

Tabelle 99: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Pcae total	S_Pcae sat	S_Pcae unsat	S_Pcaa/Pcae
S_Pcaa total	Korrel.	,513*	,511**	,503**	,417**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,330**	,499**	,342**	,495**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,505**	,595**	,512**	,397**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,108	-,248**	,070	-,035
	Sig.	,125	,000	,322	,623
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,171*	-,187**	,159*	-,314**
	Sig.	,014	,007	,024	,000
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,009	,131	,053	-,269**
	Sig.	,900	,062	,450	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,174*	-,561**	-,205**	,181**
	Sig.	,013	,000	,003	,009
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,440**	,398**	,411**	,454**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,519**	,339**	,476**	,312**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,367**	,176*	,322**	,425**
	Sig.	,000	,012	,000	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,357**	,234**	,350**	,449**
	Sig.	,000	,001	,000	,000
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,337**	,622**	,380**	,223**
	Sig.	,000	,000	,000	,001
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,354**	,727**	,394**	,067
	Sig.	,000	,000	,000	,339

Tabelle 100: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Pcae CX:1	S_Pcae CX:2	S_Pcae CX:3	S_Pcae CX:4	S_Pcae CX:5	S_Pcae CX:6	S_Pcae CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	,531**	,428**	,412**	,384**	,472**	,378**	-,052
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,458
S_Pcaa sat	Korrel.	,358**	,216**	,157*	,126	,316**	,463**	-,266**
	Sig.	,000	,002	,025	,073	,000	,000	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,504**	,363**	,332**	,333**	,498**	,486**	-,178*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,011
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,160*	,181**	,364**	,386**	,078	-,460**	,627**
	Sig.	,022	,010	,000	,000	,265	,000	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,073	,242**	,388**	,446**	,199**	-,275**	,481**
	Sig.	,301	,001	,000	,000	,004	,000	,000
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,173*	-,035	-,126	-,081	,105	,323**	-,360**
	Sig.	,013	,621	,072	,249	,134	,000	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,158*	-,073	,109	,219**	-,128	-,662**	,930**
	Sig.	,024	,297	,121	,002	,068	,000	,000
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,534**	,392**	,412**	,368**	,368**	,215**	,087
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,002	,215
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,559**	,574**	,572**	,456**	,397**	,178*	,166*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,011	,017
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,434**	,413**	,496**	,429**	,283**	-,040	,376**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,572	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,310**	,242**	,336**	,447**	,436**	,143*	,234**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,042	,001
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,268**	,115	,020	,060	,422**	,667**	-,536**
	Sig.	,000	,101	,776	,397	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,307**	,152*	,010	,007	,368**	,794**	-,749**
	Sig.	,000	,030	,888	,915	,000	,000	,000

Tabelle 101: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Pcae total	S_Pcae sat	S_Pcae unsat	S_Pcaa/Pcae
S_Pcaa total	Korrel.	,387**	,342**	,383**	,359**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,107	,116	,099	,516**
	Sig.	,126	,097	,159	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,391**	,345**	,387**	,355**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,406**	,264**	,421**	-,276**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,421**	,335**	,429**	-,417**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,006	,082	-,004	-,156*
	Sig.	,932	,244	,954	,026
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,200**	-,485**	-,164*	,191**
	Sig.	,004	,000	,019	,006
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,346**	,279**	,345**	,368**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,455**	,330**	,461**	,211**
	Sig.	,000	,000	,000	,002
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,249**	,125	,257**	,407**
	Sig.	,000	,076	,000	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,206**	,099	,211**	,452**
	Sig.	,003	,159	,002	,000
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,275**	,436**	,250**	,267**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,343**	,553**	,312**	,110
	Sig.	,000	,000	,000	,117

Tabelle 102: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Pcae CX:1	S_Pcae CX:2	S_Pcae CX:3	S_Pcae CX:4	S_Pcae CX:5	S_Pcae CX:6	S_Pcae CX:4/CX:6
S_Pcaa total	Korrel.	,363**	,307**	,350**	,396**	,376**	,273**	,070
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,323
S_Pcaa sat	Korrel.	,099	,024	,047	,081	,090	,108	-,083
	Sig.	,160	,734	,507	,252	,199	,125	,236
S_Pcaa unsat	Korrel.	,366**	,311**	,353**	,399**	,380**	,275**	,072
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,305
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,442**	,418**	,486**	,498**	,399**	,112	,444**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,112	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,394**	,459**	,456**	,470**	,434**	,254**	,218**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,002
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,088	,020	-,066	-,054	,046	,202**	-,354**
	Sig.	,209	,776	,348	,447	,512	,004	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,212**	-,150*	-,014	,082	-,121	-,561**	,937**
	Sig.	,002	,032	,845	,242	,086	,000	,000
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,352**	,270**	,338**	,375**	,327**	,182**	,171*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,009	,015
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,439**	,446**	,502**	,483**	,420**	,230**	,228**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,001
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,235**	,213**	,301**	,347**	,244**	,006	,421**
	Sig.	,001	,002	,000	,000	,000	,935	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,149*	,106	,180*	,338**	,267**	,065	,310**
	Sig.	,033	,130	,010	,000	,000	,356	,000
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,229**	,162*	,104	,144*	,303**	,474**	-,514**
	Sig.	,001	,021	,138	,039	,000	,000	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,313**	,227**	,142*	,155*	,311**	,614**	-,708**
	Sig.	,000	,001	,043	,027	,000	,000	,000

Tabelle 103: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae total	W_Pcae sat	W_Pcae unsat	W_Pcaa/Pcae
W_Pcaa total	Korrel.	,100	,016	,104	,880**
	Sig.	,423	,896	,400	,000
W_Pcaa sat	Korrel.	,094	,136	,071	,806**
	Sig.	,451	,271	,569	,000
W_Pcaa unsat	Korrel.	,123	,045	,132	,865**
	Sig.	,320	,719	,289	,000
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,120	-,268*	,184	,088
	Sig.	,335	,029	,135	,479
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,151	-,268*	,234	-,042
	Sig.	,223	,029	,057	,735
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,031	-,228	,108	-,132
	Sig.	,806	,063	,385	,286
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,042	-,267*	,029	,194
	Sig.	,734	,029	,816	,115
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,110	,043	,109	,874**
	Sig.	,376	,731	,381	,000
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,095	-,013	,100	,877**
	Sig.	,443	,916	,420	,000
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,081	-,049	,084	,880**
	Sig.	,517	,691	,501	,000
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,115	-,016	,125	,864**
	Sig.	,354	,895	,312	,000
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,179	,160	,195	,718**
	Sig.	,147	,195	,114	,000
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,146	,221	,160	,648**
	Sig.	,240	,072	,195	,000

Tabelle 104: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae CX:1	W_Pcae CX:2	W_Pcae CX:3	W_Pcae CX:4	W_Pcae CX:5	W_Pcae CX:6	W_Pcae CX:4/CX:6
W_Pcaa total	Korrel.	,070	,090	,121	,164	,089	,010	,200
	Sig.	,573	,467	,330	,186	,473	,938	,105
W_Pcaa sat	Korrel.	,151	,127	,023	,017	-,041	,026	,010
	Sig.	,224	,308	,854	,894	,744	,831	,933
W_Pcaa unsat	Korrel.	,083	,096	,132	,178	,118	,060	,158
	Sig.	,504	,440	,287	,150	,342	,631	,200
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,054	,059	,435**	,524**	,383**	-,133	,572**
	Sig.	,666	,637	,000	,000	,001	,284	,000
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,099	,066	,464**	,576**	,475**	,001	,476**
	Sig.	,427	,597	,000	,000	,000	,992	,000
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,228	-,085	,187	,300*	,325**	,152	,077
	Sig.	,063	,494	,130	,014	,007	,218	,537
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,069	,132	,129	,313**	,029	-,488**	,908**
	Sig.	,579	,288	,298	,010	,816	,000	,000
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,102	,106	,111	,140	,067	,006	,186
	Sig.	,411	,395	,371	,259	,588	,960	,132
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,068	,099	,134	,171	,086	-,031	,249*
	Sig.	,587	,423	,278	,166	,488	,806	,042
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,056	,086	,123	,177	,071	-,081	,313**
	Sig.	,651	,491	,320	,152	,566	,512	,010
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,071	,091	,134	,225	,126	-,014	,303*
	Sig.	,568	,466	,278	,067	,311	,913	,013
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,100	,101	,143	,165	,186	,256*	-,066
	Sig.	,420	,415	,249	,182	,132	,036	,597
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,063	,059	,088	,067	,134	,338**	-,257*
	Sig.	,615	,634	,478	,588	,280	,005	,036

Tabelle 105: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae total	W_Pcae sat	W_Pcae unsat	W_Pcaa/Pcae
W_Pcaa total	Korrel.	,665**	,614**	,671**	,826**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa sat	Korrel.	,613**	,613**	,614**	,827**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa unsat	Korrel.	,673**	,616**	,678**	,822**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,176	,066	,187	,378**
	Sig.	,155	,594	,131	,002
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,435**	,323**	,435**	,306*
	Sig.	,000	,008	,000	,012
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,269*	,218	,261*	-,020
	Sig.	,027	,077	,033	,873
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,210	-,468**	-,179	,110
	Sig.	,089	,000	,148	,374
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,636**	,594**	,642**	,841**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,654**	,547**	,668**	,825**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,646**	,544**	,656**	,819**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,605**	,534**	,608**	,834**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,679**	,711**	,670**	,714**
	Sig.	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,639**	,735**	,622**	,640**
	Sig.	,000	,000	,000	,000

Tabelle 106: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Pcae CX:1	W_Pcae CX:2	W_Pcae CX:3	W_Pcae CX:4	W_Pcae CX:5	W_Pcae CX:6	W_Pcae CX:4/CX:6
W_Pcaa total	Korrel.	,625**	,588**	,615**	,602**	,672**	,524**	-,160
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,196
W_Pcaa sat	Korrel.	,609**	,553**	,543**	,504**	,593**	,493**	-,204
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,098
W_Pcaa unsat	Korrel.	,628**	,592**	,622**	,611**	,681**	,531**	-,160
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,197
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,132	,108	,220	,320**	,241*	,015	,332**
	Sig.	,286	,386	,073	,008	,049	,904	,006
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,282*	,322**	,470**	,547**	,532**	,344**	,051
	Sig.	,021	,008	,000	,000	,000	,004	,680
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,083	,180	,267*	,283*	,376**	,385**	-,342**
	Sig.	,502	,146	,029	,020	,002	,001	,005
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,188	-,065	-,029	,034	-,229	-,637**	,926**
	Sig.	,128	,602	,817	,782	,062	,000	,000
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,622**	,570**	,583**	,563**	,626**	,478**	-,131
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,290
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,614**	,620**	,644**	,599**	,642**	,453**	-,074
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,554
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,591**	,580**	,627**	,632**	,656**	,444**	-,027
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,830
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,525**	,492**	,547**	,603**	,654**	,465**	-,067
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,592
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,604**	,535**	,561**	,561**	,730**	,711**	-,420**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,560**	,464**	,494**	,486**	,690**	,782**	-,568**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

Tabelle 107: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
CSF_Pcaa total	Korrel.	,941**	,854**	,949**	-,216
	Sig.	,000	,000	,000	,290
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,757**	,774**	,737**	-,224
	Sig.	,000	,000	,000	,271
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,916**	,814**	,926**	-,166
	Sig.	,000	,000	,000	,416
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,652**	,520**	,672**	,003
	Sig.	,000	,006	,000	,988
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,658**	,548**	,683**	-,063
	Sig.	,000	,004	,000	,759
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,112	-,078	-,086	-,143
	Sig.	,584	,706	,674	,485
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,208	-,257	-,212	,050
	Sig.	,307	,205	,299	,807
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,883**	,767**	,897**	-,099
	Sig.	,000	,000	,000	,629
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,940**	,867**	,948**	-,249
	Sig.	,000	,000	,000	,221
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,927**	,829**	,943**	-,257
	Sig.	,000	,000	,000	,204
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,895**	,802**	,904**	-,173
	Sig.	,000	,000	,000	,397
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,944**	,876**	,963**	-,280
	Sig.	,000	,000	,000	,166
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,901**	,822**	,910**	-,185
	Sig.	,000	,000	,000	,366

Tabelle 108: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa CX:1	CSF_Pcaa CX:2	CSF_Pcaa CX:3	CSF_Pcaa CX:4	CSF_Pcaa CX:5	CSF_Pcaa CX:6	CSF_Pcaa CX:4/CX:6
CSF_Pcaa total	Korrel.	,893**	,962**	,938**	,929**	,941**	,947**	-,173
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,397
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,785**	,757**	,722**	,735**	,716**	,670**	-,139
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,498
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,854**	,934**	,919**	,897**	,915**	,921**	-,130
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,528
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,584**	,703**	,667**	,654**	,638**	,674**	-,065
	Sig.	,002	,000	,000	,000	,000	,000	,751
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,593**	,697**	,674**	,649**	,655**	,683**	-,047
	Sig.	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,820
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,139	-,116	-,048	-,071	-,001	-,034	,089
	Sig.	,498	,573	,815	,731	,996	,870	,665
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,228	-,253	-,184	-,009	-,153	-,246	,555**
	Sig.	,263	,212	,368	,964	,456	,226	,003
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,830**	,926**	,885**	,866**	,874**	,904**	-,184
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,368
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,885**	,936**	,948**	,917**	,949**	,938**	-,128
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,533
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,861**	,938**	,935**	,936**	,941**	,943**	-,146
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,477
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,823**	,901**	,910**	,937**	,928**	,897**	-,063
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,759
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,893**	,960**	,953**	,905**	,944**	,975**	-,252
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,214
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,845**	,922**	,904**	,852**	,900**	,913**	-,196
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,338

Tabelle 109: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (1)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcae total	CSF_Pcae sat	CSF_Pcae unsat	CSF_Pcaa/Pcae
CSF_Pcaa total	Korrel.	,966**	,949**	,960**	-,190
	Sig.	,000	,000	,000	,353
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,910**	,945**	,895**	-,163
	Sig.	,000	,000	,000	,426
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,956**	,923**	,949**	-,162
	Sig.	,000	,000	,000	,428
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,768**	,687**	,781**	-,158
	Sig.	,000	,000	,000	,442
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,721**	,602**	,745**	-,214
	Sig.	,000	,001	,000	,293
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,083	-,026	,115	-,190
	Sig.	,687	,898	,575	,351
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,292	-,261	-,285	,334
	Sig.	,148	,198	,157	,095
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,952**	,932**	,941**	-,171
	Sig.	,000	,000	,000	,405
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,964**	,912**	,966**	-,259
	Sig.	,000	,000	,000	,201
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,945**	,902**	,948**	-,197
	Sig.	,000	,000	,000	,336
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,926**	,889**	,925**	-,110
	Sig.	,000	,000	,000	,591
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,961**	,917**	,958**	-,272
	Sig.	,000	,000	,000	,178
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,950**	,906**	,943**	-,209
	Sig.	,000	,000	,000	,306

Tabelle 110: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Phosphatidylcholin-Plasmalogene in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn (2)

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Pcaa CX:1	CSF_Pcaa CX:2	CSF_Pcaa CX:3	CSF_Pcaa CX:4	CSF_Pcaa CX:5	CSF_Pcaa CX:6	CSF_Pcaa CX:4/CX:6
CSF_Pcaa total	Korrel.	,945**	,955**	,951**	,951**	,974**	,956**	-,056
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,784
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,887**	,874**	,861**	,865**	,918**	,884**	-,101
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,624
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,929**	,958**	,954**	,951**	,964**	,943**	-,017
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,935
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,766**	,816**	,812**	,826**	,765**	,783**	,096
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,641
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,717**	,777**	,801**	,793**	,726**	,760**	,062
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,764
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,087	,099	,163	,103	,114	,122	-,071
	Sig.	,672	,631	,426	,617	,580	,553	,729
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,281	-,256	-,236	-,225	-,270	-,311	,491*
	Sig.	,164	,207	,247	,268	,183	,121	,011
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,928**	,947**	,938**	,937**	,960**	,947**	-,069
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,736
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,947**	,966**	,973**	,961**	,966**	,963**	-,048
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,815
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,928**	,949**	,960**	,947**	,954**	,942**	-,026
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,901
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,902**	,936**	,941**	,932**	,945**	,927**	-,030
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,885
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,936**	,957**	,960**	,945**	,971**	,958**	-,060
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,772
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,923**	,936**	,935**	,939**	,951**	,945**	-,057
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,782

8.1.7 Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Lyso-Phosphatidylcholine

Tabelle 111: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Lyso total	S_Lyso sat	S_Lyso unsat	S_Lyso/PC	S_Lyso 20:4	S_Lyso 22:6
S_Pcaa total	Korrel.	,674**	,685**	,563**	,194**	,464**	,352**
	Sig.	,000	,000	,000	,005	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,626**	,638**	,529**	,118	,410**	,522**
	Sig.	,000	,000	,000	,092	,000	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,667**	,681**	,545**	,187**	,475**	,485**
	Sig.	,000	,000	,000	,008	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,037	-,016	-,062	,088	-,026	-,556**
	Sig.	,602	,817	,380	,212	,712	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,169*	-,181**	-,128	,074	,017	-,424**
	Sig.	,015	,009	,069	,295	,810	,000
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,132	-,175*	-,055	-,047	,047	,305**
	Sig.	,060	,012	,438	,505	,503	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,020	-,014	,056	-,089	,271**	-,707**
	Sig.	,775	,841	,422	,206	,000	,000
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,622**	,648**	,499**	,188**	,373**	,164*
	Sig.	,000	,000	,000	,007	,000	,019
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,578**	,571**	,528**	,168*	,335**	,072
	Sig.	,000	,000	,000	,016	,000	,304
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,543**	,557**	,452**	,177*	,378**	-,137
	Sig.	,000	,000	,000	,011	,000	,051
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,577**	,571**	,507**	,159*	,638**	,134
	Sig.	,000	,000	,000	,024	,000	,056
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,443**	,447**	,359**	,111	,338**	,700**
	Sig.	,000	,000	,000	,115	,000	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,306**	,332**	,223**	,147*	,128	,880**
	Sig.	,000	,000	,001	,036	,068	,000

Tabelle 112: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Lyso total	S_Lyso sat	S_Lyso unsat	S_Lyso/PC	S_Lyso 20:4	S_Lyso 22:6
S_Pcaa total	Korrel.	,424**	,428**	,356**	,464**	,416**	,281**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,235**	,240**	,144*	,535**	,197**	,271**
	Sig.	,001	,001	,040	,000	,005	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,426**	,430**	,359**	,461**	,419**	,281**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,254**	,273**	,300**	-,201**	,242**	-,209**
	Sig.	,000	,000	,000	,004	,000	,003
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,197**	,192**	,257**	-,240**	,282**	-,042
	Sig.	,005	,006	,000	,001	,000	,550
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,070	-,121	-,038	-,067	,088	,290**
	Sig.	,320	,085	,586	,343	,211	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,057	-,082	,102	,055	,319**	-,758**
	Sig.	,415	,243	,148	,438	,000	,000
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,403**	,422**	,337**	,437**	,350**	,160*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,022
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,503**	,493**	,485**	,319**	,407**	,139*
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,047
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,330**	,341**	,315**	,464**	,399**	-,072
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,305
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,275**	,272**	,263**	,493**	,577**	,085
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,225
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,213**	,198**	,119	,397**	,203**	,598**
	Sig.	,002	,005	,091	,000	,004	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,238**	,256**	,084	,280**	,078	,821**
	Sig.	,001	,000	,230	,000	,267	,000

Tabelle 113: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
W_Pcaa total	Korrel.	,091	,124	,094	,861**	,117	-,097
	Sig.	,466	,317	,449	,000	,347	,435
W_Pcaa sat	Korrel.	,140	,195	,052	,791**	,062	-,037
	Sig.	,260	,113	,679	,000	,617	,764
W_Pcaa unsat	Korrel.	,089	,124	,091	,854**	,118	-,054
	Sig.	,476	,319	,465	,000	,340	,664
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,065	-,067	,049	,112	,095	-,312*
	Sig.	,599	,589	,693	,368	,444	,010
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,175	-,181	,001	,057	,066	-,217
	Sig.	,157	,142	,992	,649	,595	,078
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,268*	-,367**	-,009	-,017	,068	,133
	Sig.	,028	,002	,939	,891	,582	,283
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,018	,013	,043	,123	,293*	-,716**
	Sig.	,885	,920	,732	,321	,016	,000
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,117	,162	,085	,856**	,102	-,100
	Sig.	,348	,191	,493	,000	,413	,420
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,077	,104	,093	,858**	,101	-,145
	Sig.	,533	,403	,455	,000	,417	,242
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,079	,109	,090	,870**	,113	-,193
	Sig.	,526	,380	,471	,000	,362	,118
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,081	,112	,097	,839**	,190	-,157
	Sig.	,515	,369	,436	,000	,124	,204
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,091	,118	,086	,723**	,116	,135
	Sig.	,465	,340	,491	,000	,350	,275
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,091	,172	,031	,661**	-,011	,308*
	Sig.	,463	,164	,806	,000	,927	,011

Tabelle 114: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
W_Pcaa total	Korrel.	-,211	-,192	-,157	,877**	-,171	-,052
	Sig.	,087	,120	,206	,000	,166	,678
W_Pcaa sat	Korrel.	-,176	-,160	-,126	,835**	-,137	-,013
	Sig.	,155	,196	,310	,000	,270	,914
W_Pcaa unsat	Korrel.	-,210	-,191	-,155	,877**	-,168	-,048
	Sig.	,089	,122	,211	,000	,174	,701
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,213	-,131	-,198	,395**	-,193	-,339**
	Sig.	,084	,289	,109	,001	,118	,005
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,250*	-,202	-,196	,479**	-,151	-,129
	Sig.	,042	,101	,112	,000	,223	,300
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,057	-,155	,034	,152	,081	,291*
	Sig.	,646	,211	,784	,218	,517	,017
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,060	-,016	,007	-,007	,134	-,843**
	Sig.	,630	,895	,953	,955	,280	,000
W_Pcaa CX:1	Korrel.	-,187	-,163	-,139	,859**	-,158	-,067
	Sig.	,130	,187	,262	,000	,202	,590
W_Pcaa CX:2	Korrel.	-,239	-,221	-,168	,882**	-,237	-,158
	Sig.	,051	,072	,173	,000	,053	,200
W_Pcaa CX:3	Korrel.	-,216	-,194	-,156	,868**	-,142	-,158
	Sig.	,080	,116	,206	,000	,252	,203
W_Pcaa CX:4	Korrel.	-,259*	-,238	-,195	,877**	-,080	-,096
	Sig.	,034	,052	,115	,000	,520	,437
W_Pcaa CX:5	Korrel.	-,214	-,203	-,161	,805**	-,145	,200
	Sig.	,082	,100	,192	,000	,242	,104
W_Pcaa CX:6	Korrel.	-,224	-,197	-,204	,748**	-,207	,366**
	Sig.	,069	,110	,097	,000	,092	,002

Tabelle 115: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
CSF_Pcaa total	Korrel.	,737**	,606**	,825**	,817**	,696**	,568**
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,002
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,895**	,893**	,758**	,423*	,720**	,680**
	Sig.	,000	,000	,000	,031	,000	,000
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,649**	,523**	,789**	,862**	,644**	,495*
	Sig.	,000	,006	,000	,000	,000	,010
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,273	,132	,551**	,900**	,357	,206
	Sig.	,177	,519	,003	,000	,074	,312
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,294	,160	,528**	,845**	,399*	,210
	Sig.	,144	,434	,006	,000	,043	,303
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,009	,061	-,281	-,172	,113	,000
	Sig.	,964	,766	,165	,401	,582	,999
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,153	-,164	-,212	-,133	-,051	-,115
	Sig.	,456	,422	,298	,517	,805	,575
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,608**	,478*	,772**	,891**	,598**	,463*
	Sig.	,001	,013	,000	,000	,001	,017
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,690**	,558**	,781**	,808**	,683**	,582**
	Sig.	,000	,003	,000	,000	,000	,002
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,697**	,567**	,785**	,791**	,705**	,528**
	Sig.	,000	,003	,000	,000	,000	,006
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,664**	,540**	,748**	,824**	,676**	,538**
	Sig.	,000	,004	,000	,000	,000	,005
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,725**	,613**	,786**	,787**	,675**	,561**
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,003
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,642**	,530**	,726**	,835**	,610**	,504**
	Sig.	,000	,005	,000	,000	,001	,009

Tabelle 116: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
CSF_Pcaa total	Korrel.	,919**	,904**	,939**	,915**	,904**	,714**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,951**	,956**	,879**	,787**	,813**	,806**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,889**	,865**	,940**	,938**	,916**	,667**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,576**	,540**	,791**	,880**	,788**	,292
	Sig.	,002	,004	,000	,000	,000	,148
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,530**	,491*	,735**	,828**	,718**	,232
	Sig.	,005	,011	,000	,000	,000	,254
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,117	,091	,069	,022	,070	,052
	Sig.	,571	,660	,739	,914	,734	,802
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,257	-,218	-,219	-,161	-,158	-,242
	Sig.	,205	,285	,282	,432	,442	,233
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,863**	,847**	,921**	,947**	,886**	,652**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,895**	,870**	,949**	,907**	,886**	,634**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,001
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,896**	,876**	,925**	,908**	,880**	,625**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,001
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,865**	,843**	,917**	,943**	,890**	,651**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,885**	,868**	,917**	,908**	,858**	,665**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,857**	,837**	,910**	,941**	,872**	,646**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000

8.1.8 Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sphingomyeline

Tabelle 117: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/PCaa
S_Pcaa total	Korrel.	,727**	-,468**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,717**	-,301**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,773**	-,388**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,170*	-,315**
	Sig.	,015	,000
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,123	-,096
	Sig.	,081	,171
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,105	,369**
	Sig.	,135	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,195**	-,223**
	Sig.	,005	,001
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,532**	-,532**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,514**	-,534**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,377**	-,556**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,605**	-,414**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,691**	-,010
	Sig.	,000	,889
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,579**	,048
	Sig.	,000	,496

Tabelle 118: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/PCaa
S_Pcaa total	Korrel.	,532**	-,516**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa sat	Korrel.	,349**	-,530**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	,534**	-,513**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,138*	,041
	Sig.	,049	,558
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,198**	,230**
	Sig.	,004	,001
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,081	,265**
	Sig.	,249	,000
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,144*	-,152*
	Sig.	,040	,029
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,458**	-,534**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:2	Korrel.	,535**	-,418**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,384**	-,550**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,414**	-,490**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,440**	-,267**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,430**	-,155*
	Sig.	,000	,027

Tabelle 119: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Pcaa total	Korrel.	,237	-,836**
	Sig.	,053	,000
W_Pcaa sat	Korrel.	,288*	-,673**
	Sig.	,018	,000
W_Pcaa unsat	Korrel.	,238	-,831**
	Sig.	,053	,000
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,227	-,351**
	Sig.	,065	,004
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,224	-,271*
	Sig.	,069	,026
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,188	-,061
	Sig.	,128	,623
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,016	-,165
	Sig.	,895	,181
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,239	-,819**
	Sig.	,051	,000
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,237	-,821**
	Sig.	,054	,000
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,229	-,833**
	Sig.	,062	,000
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,253*	-,824**
	Sig.	,039	,000
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,213	-,717**
	Sig.	,083	,000
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,195	-,642**
	Sig.	,114	,000

Tabelle 120: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Pcaa total	Korrel.	,744**	-,854**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa sat	Korrel.	,761**	-,805**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa unsat	Korrel.	,745**	-,854**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,097	-,477**
	Sig.	,434	,000
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,263*	-,493**
	Sig.	,031	,000
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,100	-,141
	Sig.	,421	,254
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,166	-,029
	Sig.	,179	,815
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,736**	-,851**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,697**	-,864**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,705**	-,855**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,698**	-,859**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,730**	-,789**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,706**	-,710**
	Sig.	,000	,000

Tabelle 121: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Pcaa total	Korrel.	,972**	-,038
	Sig.	,000	,854
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,769**	,202
	Sig.	,000	,322
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,929**	-,116
	Sig.	,000	,573
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,640**	-,282
	Sig.	,000	,163
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,647**	-,160
	Sig.	,000	,436
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,081	,321
	Sig.	,694	,110
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,208	,036
	Sig.	,307	,862
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,901**	-,185
	Sig.	,000	,366
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,955**	-,032
	Sig.	,000	,877
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,952**	-,001
	Sig.	,000	,996
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,931**	-,023
	Sig.	,000	,912
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,969**	,028
	Sig.	,000	,893
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,919**	-,063
	Sig.	,000	,759

Tabelle 122: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Pcaa total	Korrel.	,977**	-,182
	Sig.	,000	,373
CSF_Pcaa sat	Korrel.	,943**	-,171
	Sig.	,000	,405
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	,958**	-,215
	Sig.	,000	,291
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,737**	-,229
	Sig.	,000	,261
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,692**	-,069
	Sig.	,000	,736
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,092	,400*
	Sig.	,655	,043
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,264	-,185
	Sig.	,192	,366
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	,951**	-,231
	Sig.	,000	,257
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	,961**	-,115
	Sig.	,000	,575
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	,950**	-,160
	Sig.	,000	,436
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	,941**	-,212
	Sig.	,000	,299
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	,964**	-,067
	Sig.	,000	,744
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	,951**	-,132
	Sig.	,000	,522

8.1.9 Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Carnitine

Tabelle 123: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Pcaa total	Korrel.	-,059	-,150*	-,062	-,155*	-,162*
	Sig.	,400	,032	,378	,027	,020
S_Pcaa sat	Korrel.	-,053	-,166*	-,087	-,172*	-,256**
	Sig.	,450	,017	,218	,014	,000
S_Pcaa unsat	Korrel.	-,045	-,143*	-,061	-,149*	-,170*
	Sig.	,524	,042	,387	,033	,015
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,065	,107	,151*	,105	,189**
	Sig.	,359	,127	,031	,137	,007
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,121	,203**	,200**	,205**	,246**
	Sig.	,086	,004	,004	,003	,000
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,183**	,020	-,050	,028	-,010
	Sig.	,009	,775	,482	,692	,882
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,094	,028	,043	,030	,087
	Sig.	,181	,687	,539	,669	,218
S_Pcaa CX:1	Korrel.	-,131	-,162*	-,071	-,169*	-,154*
	Sig.	,061	,021	,316	,016	,028
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,083	-,151*	-,067	-,151*	-,148*
	Sig.	,241	,031	,344	,031	,034
S_Pcaa CX:3	Korrel.	-,137	-,156*	-,070	-,156*	-,128
	Sig.	,051	,026	,317	,026	,068
S_Pcaa CX:4	Korrel.	-,008	-,076	-,004	-,079	-,057
	Sig.	,908	,279	,957	,264	,420
S_Pcaa CX:5	Korrel.	-,006	-,129	-,100	-,135	-,178*
	Sig.	,932	,066	,156	,055	,011
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,075	-,072	-,057	-,074	-,135
	Sig.	,286	,308	,420	,290	,055

Tabelle 124: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Pcaa total	Korrel.	,036	,071	-,025	,083	,137
	Sig.	,609	,316	,720	,241	,050
S_Pcaa sat	Korrel.	,122	,111	-,022	,125	,212**
	Sig.	,082	,112	,751	,074	,002
S_Pcaa unsat	Korrel.	,033	,068	-,026	,080	,134
	Sig.	,644	,332	,707	,254	,056
S_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,186**	-,058	,041	-,067	-,173*
	Sig.	,008	,407	,561	,343	,013
S_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,212**	-,087	-,009	-,093	-,163*
	Sig.	,002	,216	,894	,188	,020
S_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,003	-,042	-,056	-,039	,034
	Sig.	,963	,552	,430	,584	,633
S_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,059	,080	,052	,085	,030
	Sig.	,404	,255	,462	,229	,670
S_Pcaa CX:1	Korrel.	,032	,076	,004	,085	,123
	Sig.	,653	,280	,949	,229	,080
S_Pcaa CX:2	Korrel.	-,039	,012	-,062	,023	,092
	Sig.	,578	,861	,381	,743	,189
S_Pcaa CX:3	Korrel.	,045	,104	,003	,116	,147*
	Sig.	,520	,138	,962	,097	,036
S_Pcaa CX:4	Korrel.	,056	,135	,028	,147*	,173*
	Sig.	,428	,055	,688	,036	,014
S_Pcaa CX:5	Korrel.	,099	,049	,001	,054	,104
	Sig.	,161	,486	,992	,444	,138
S_Pcaa CX:6	Korrel.	,067	-,003	-,038	,001	,082
	Sig.	,339	,969	,587	,984	,245

Tabelle 125: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Pcaa total	Korrel.	,166	,168	,043	,219	,180
	Sig.	,179	,175	,732	,075	,144
W_Pcaa sat	Korrel.	,221	,047	-,072	,098	,139
	Sig.	,073	,705	,562	,432	,262
W_Pcaa unsat	Korrel.	,187	,168	,048	,218	,194
	Sig.	,129	,175	,702	,076	,116
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,402**	,285*	,281*	,274*	,005
	Sig.	,001	,019	,021	,025	,968
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,352**	,320**	,341**	,330**	,000
	Sig.	,003	,008	,005	,006	,999
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,131	,198	,231	,228	,114
	Sig.	,290	,107	,060	,064	,358
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,300*	,112	,011	,128	-,042
	Sig.	,014	,369	,932	,304	,739
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,140	,144	,021	,190	,156
	Sig.	,259	,245	,866	,123	,206
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,130	,169	,037	,222	,144
	Sig.	,293	,172	,767	,071	,244
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,090	,170	,053	,219	,128
	Sig.	,471	,169	,669	,075	,300
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,160	,185	,050	,238	,183
	Sig.	,197	,134	,687	,053	,139
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,270*	,218	,111	,263*	,277*
	Sig.	,027	,076	,371	,032	,023
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,346**	,126	,078	,160	,238
	Sig.	,004	,308	,533	,197	,052

Tabelle 126: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Pcaa total	Korrel.	,241*	-,066	-,042	-,062	-,312*
	Sig.	,049	,594	,737	,616	,010
W_Pcaa sat	Korrel.	,297*	-,088	-,072	-,074	-,310*
	Sig.	,015	,478	,561	,553	,011
W_Pcaa unsat	Korrel.	,241*	-,065	-,041	-,062	-,314**
	Sig.	,049	,599	,742	,617	,010
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,056	,057	,060	,028	-,094
	Sig.	,652	,647	,629	,824	,449
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,174	-,075	,024	-,123	-,321**
	Sig.	,159	,547	,850	,320	,008
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,189	-,021	,030	-,039	-,194
	Sig.	,126	,867	,810	,753	,116
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,025	,009	-,007	,008	,149
	Sig.	,841	,944	,954	,947	,228
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,218	-,071	-,063	-,062	-,305*
	Sig.	,077	,569	,613	,616	,012
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,199	-,060	-,039	-,060	-,304*
	Sig.	,106	,630	,756	,632	,012
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,232	-,074	-,037	-,077	-,317**
	Sig.	,059	,550	,768	,535	,009
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,279*	-,029	-,008	-,023	-,271*
	Sig.	,022	,815	,947	,856	,026
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,286*	-,007	,032	-,010	-,331**
	Sig.	,019	,954	,799	,933	,006
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,301*	-,040	,017	-,042	-,329**
	Sig.	,013	,749	,893	,736	,007

Tabelle 127: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Pcaa total	Korrel.	-,573**	-,050	,798**	-,310	-,733**
	Sig.	,002	,810	,000	,123	,000
CSF_Pcaa sat	Korrel.	-,244	,032	,437*	-,095	-,387
	Sig.	,229	,877	,025	,645	,051
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	-,548**	-,041	,806**	-,303	-,700**
	Sig.	,004	,841	,000	,133	,000
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,497**	-,030	,695**	-,265	-,659**
	Sig.	,010	,883	,000	,191	,000
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,493*	,102	,718**	-,165	-,679**
	Sig.	,011	,619	,000	,420	,000
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,122	,457*	,071	,414*	-,023
	Sig.	,553	,019	,731	,035	,912
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,186	-,125	-,028	-,041	,028
	Sig.	,362	,544	,893	,844	,893
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	-,560**	-,102	,754**	-,350	-,690**
	Sig.	,003	,619	,000	,079	,000
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	-,517**	,001	,824**	-,257	-,731**
	Sig.	,007	,996	,000	,205	,000
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	-,494*	-,033	,798**	-,292	-,710**
	Sig.	,010	,872	,000	,148	,000
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	-,503**	,023	,813**	-,232	-,724**
	Sig.	,009	,912	,000	,254	,000
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	-,579**	-,037	,781**	-,285	-,728**
	Sig.	,002	,857	,000	,159	,000
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	-,597**	-,024	,800**	-,294	-,732**
	Sig.	,001	,909	,000	,144	,000

Tabelle 128: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Pcaa total	Korrel.	-,450*	,057	,657**	-,212	-,795**
	Sig.	,021	,782	,000	,299	,000
CSF_Pcaa sat	Korrel.	-,526**	-,001	,614**	-,259	-,736**
	Sig.	,006	,996	,001	,201	,000
CSF_Pcaa unsat	Korrel.	-,414*	,078	,658**	-,183	-,804**
	Sig.	,035	,704	,000	,371	,000
CSF_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,169	,035	,484*	-,177	-,677**
	Sig.	,410	,864	,012	,388	,000
CSF_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,040	,145	,446*	-,020	-,626**
	Sig.	,846	,481	,022	,922	,001
CSF_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,161	,272	,069	,338	-,050
	Sig.	,432	,179	,736	,091	,810
CSF_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,006	,035	-,099	,056	,145
	Sig.	,975	,867	,631	,787	,479
CSF_Pcaa CX:1	Korrel.	-,418*	,050	,683**	-,231	-,824**
	Sig.	,034	,810	,000	,257	,000
CSF_Pcaa CX:2	Korrel.	-,375	,099	,604**	-,141	-,780**
	Sig.	,059	,631	,001	,491	,000
CSF_Pcaa CX:3	Korrel.	-,415*	,077	,654**	-,173	-,816**
	Sig.	,035	,709	,000	,399	,000
CSF_Pcaa CX:4	Korrel.	-,385	,070	,662**	-,188	-,814**
	Sig.	,052	,734	,000	,357	,000
CSF_Pcaa CX:5	Korrel.	-,358	,098	,618**	-,129	-,752**
	Sig.	,073	,633	,001	,530	,000
CSF_Pcaa CX:6	Korrel.	-,317	,083	,634**	-,168	-,774**
	Sig.	,115	,687	,001	,412	,000

8.1.10 Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Lyso-Phosphatidylcholine

Tabelle 129: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Lyso total	S_Lyso sat	S_Lyso unsat	S_Lyso/PC	S_Lyso 20:4	S_Lyso 22:6
S_Pcae total	Korrel.	,398**	,385**	,388**	,082	,233**	,329**
	Sig.	,000	,000	,000	,242	,001	,000
S_Pcae sat	Korrel.	,419**	,408**	,376**	,061	,178*	,715**
	Sig.	,000	,000	,000	,390	,011	,000
S_Pcae unsat	Korrel.	,397**	,386**	,385**	,075	,244**	,365**
	Sig.	,000	,000	,000	,287	,000	,000
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	,290**	,314**	,192**	,143*	,235**	-,017
	Sig.	,000	,000	,006	,041	,001	,807
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,001	-,012	,008	-,064	,182**	-,730**
	Sig.	,992	,865	,908	,362	,009	,000
S_Pcae CX:1	Korrel.	,395**	,390**	,367**	,108	,172*	,282**
	Sig.	,000	,000	,000	,125	,014	,000
S_Pcae CX:2	Korrel.	,318**	,294**	,347**	,089	,132	,159*
	Sig.	,000	,000	,000	,208	,060	,024
S_Pcae CX:3	Korrel.	,316**	,303**	,333**	,094	,185**	-,010
	Sig.	,000	,000	,000	,181	,008	,890
S_Pcae CX:4	Korrel.	,299**	,298**	,288**	,078	,306**	-,035
	Sig.	,000	,000	,000	,267	,000	,616
S_Pcae CX:5	Korrel.	,407**	,397**	,387**	,035	,355**	,337**
	Sig.	,000	,000	,000	,622	,000	,000
S_Pcae CX:6	Korrel.	,298**	,286**	,285**	,057	,143*	,786**
	Sig.	,000	,000	,000	,415	,041	,000

Tabelle 130: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Lyso total	S_Lyso sat	S_Lyso unsat	S_Lyso/PC	S_Lyso 20:4	S_Lyso 22:6
S_Pcae total	Korrel.	,527**	,513**	,503**	-,150*	,307**	,447**
	Sig.	,000	,000	,000	,032	,000	,000
S_Pcae sat	Korrel.	,508**	,498**	,430**	-,174*	,183**	,654**
	Sig.	,000	,000	,000	,013	,009	,000
S_Pcae unsat	Korrel.	,520**	,505**	,504**	-,148*	,314**	,416**
	Sig.	,000	,000	,000	,034	,000	,000
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,161*	-,137*	-,202**	,521**	,043	-,179*
	Sig.	,021	,050	,004	,000	,538	,010
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,012	-,007	,109	,043	,293**	-,738**
	Sig.	,864	,922	,120	,543	,000	,000
S_Pcae CX:1	Korrel.	,509**	,507**	,465**	-,156*	,224**	,396**
	Sig.	,000	,000	,000	,026	,001	,000
S_Pcae CX:2	Korrel.	,493**	,473**	,491**	-,185**	,221**	,348**
	Sig.	,000	,000	,000	,008	,001	,000
S_Pcae CX:3	Korrel.	,538**	,521**	,556**	-,204**	,315**	,271**
	Sig.	,000	,000	,000	,003	,000	,000
S_Pcae CX:4	Korrel.	,495**	,483**	,518**	-,130	,462**	,254**
	Sig.	,000	,000	,000	,063	,000	,000
S_Pcae CX:5	Korrel.	,506**	,480**	,512**	-,148*	,406**	,430**
	Sig.	,000	,000	,000	,035	,000	,000
S_Pcae CX:6	Korrel.	,407**	,392**	,342**	-,141*	,173*	,724**
	Sig.	,000	,000	,000	,044	,013	,000

Tabelle 131: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
W_Pcae total	Korrel.	,343**	,383**	,283*	-,026	,263*	,237
	Sig.	,005	,001	,020	,832	,031	,054
W_Pcae sat	Korrel.	,435**	,514**	,208	-,118	,116	,422**
	Sig.	,000	,000	,092	,341	,351	,000
W_Pcae unsat	Korrel.	,314**	,339**	,299*	-,018	,284*	,277*
	Sig.	,010	,005	,014	,888	,020	,023
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,019	,026	-,046	,861**	-,009	-,228
	Sig.	,877	,837	,712	,000	,939	,063
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,041	-,056	,059	,153	,251*	-,694**
	Sig.	,742	,650	,637	,218	,041	,000
W_Pcae CX:1	Korrel.	,383**	,459**	,215	-,043	,175	,134
	Sig.	,001	,000	,081	,729	,156	,278
W_Pcae CX:2	Korrel.	,329**	,397**	,219	-,022	,182	,060
	Sig.	,007	,001	,075	,862	,141	,629
W_Pcae CX:3	Korrel.	,228	,241*	,282*	-,012	,265*	,107
	Sig.	,064	,049	,021	,926	,030	,390
W_Pcae CX:4	Korrel.	,151	,149	,260*	,037	,361**	,001
	Sig.	,224	,229	,034	,767	,003	,991
W_Pcae CX:5	Korrel.	,223	,207	,321**	-,025	,346**	,322**
	Sig.	,069	,093	,008	,840	,004	,008
W_Pcae CX:6	Korrel.	,308*	,333**	,268*	-,122	,161	,727**
	Sig.	,011	,006	,028	,324	,192	,000

Tabelle 132: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Lyso total	W_Lyso sat	W_Lyso unsat	W_Lyso/PC	W_Lyso 20:4	W_Lyso 22:6
W_Pcae total	Korrel.	,076	,074	,096	,504**	-,033	,147
	Sig.	,543	,554	,439	,000	,789	,234
W_Pcae sat	Korrel.	,105	,122	,073	,433**	-,061	,379**
	Sig.	,398	,325	,560	,000	,622	,002
W_Pcae unsat	Korrel.	,059	,056	,086	,517**	-,048	,111
	Sig.	,635	,655	,488	,000	,698	,372
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,330**	-,287'	-,261*	,821**	-,188	-,202
	Sig.	,006	,019	,033	,000	,127	,102
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,068	,001	-,033	-,077	,113	-,801**
	Sig.	,584	,995	,792	,537	,364	,000
W_Pcae CX:1	Korrel.	,091	,101	,072	,454**	-,093	,085
	Sig.	,462	,418	,563	,000	,455	,492
W_Pcae CX:2	Korrel.	,108	,098	,140	,436**	-,086	-,015
	Sig.	,386	,430	,259	,000	,488	,905
W_Pcae CX:3	Korrel.	,113	,105	,164	,459**	-,005	,000
	Sig.	,362	,399	,184	,000	,971	,997
W_Pcae CX:4	Korrel.	,047	,061	,080	,477**	,080	-,031
	Sig.	,704	,624	,520	,000	,518	,806
W_Pcae CX:5	Korrel.	,015	,022	,044	,534**	,009	,198
	Sig.	,902	,857	,725	,000	,939	,109
W_Pcae CX:6	Korrel.	,045	,063	,023	,391**	-,080	,550**
	Sig.	,718	,611	,854	,001	,518	,000

Tabelle 133: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
CSF_Pcae total	Korrel.	,849**	,735**	,893**	,677**	,761**	,681**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae sat	Korrel.	,875**	,777**	,861**	,554**	,795**	,724**
	Sig.	,000	,000	,000	,003	,000	,000
CSF_Pcae unsat	Korrel.	,826**	,713**	,880**	,699**	,755**	,662**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,486*	-,476*	-,372	,171	-,349	-,476*
	Sig.	,012	,014	,062	,405	,081	,014
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,090	-,102	-,076	-,159	,164	,084
	Sig.	,662	,619	,714	,438	,424	,684
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	,882**	,770**	,923**	,623**	,771**	,746**
	Sig.	,000	,000	,000	,001	,000	,000
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	,815**	,696**	,878**	,781**	,705**	,644**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	,810**	,698**	,850**	,700**	,722**	,679**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	,787**	,657**	,839**	,714**	,813**	,642**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	,811**	,699**	,830**	,681**	,769**	,681**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	,735**	,610**	,798**	,745**	,678**	,543**
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	,004

Tabelle 134: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Lyso-Phosphatidylcholine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Lyso total	CSF_Lyso sat	CSF_Lyso unsat	CSF_Lyso/PC	CSF_Lyso 20:4	CSF_Lyso 22:6
CSF_Pcae total	Korrel.	,937**	,923**	,962**	,850**	,897**	,683**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae sat	Korrel.	,948**	,954**	,920**	,812**	,853**	,720**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae unsat	Korrel.	,930**	,910**	,966**	,841**	,892**	,658**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,361	-,368	-,357	,009	-,256	-,082
	Sig.	,070	,064	,074	,964	,207	,689
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,071	-,060	,023	-,045	,082	-,130
	Sig.	,731	,772	,912	,828	,692	,526
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	,926**	,906**	,958**	,813**	,883**	,640**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	,910**	,885**	,971**	,853**	,908**	,644**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	,900**	,876**	,958**	,856**	,892**	,605**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,001
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	,895**	,870**	,967**	,851**	,918**	,635**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	,930**	,915**	,951**	,869**	,886**	,715**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	,897**	,877**	,938**	,864**	,855**	,666**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000

8.1.11 Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sphingomyeline

Tabelle 135: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa
S_Pcae total	Korrel.	,564**	-,009
	Sig.	,000	,894
S_Pcae sat	Korrel.	,565**	,006
	Sig.	,000	,928
S_Pcae unsat	Korrel.	,589**	,024
	Sig.	,000	,730
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	,105	-,478**
	Sig.	,136	,000
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,233**	-,271**
	Sig.	,001	,000
S_Pcae CX:1	Korrel.	,526**	-,068
	Sig.	,000	,337
S_Pcae CX:2	Korrel.	,421**	-,056
	Sig.	,000	,424
S_Pcae CX:3	Korrel.	,361**	-,139*
	Sig.	,000	,047
S_Pcae CX:4	Korrel.	,394**	-,056
	Sig.	,000	,429
S_Pcae CX:5	Korrel.	,600**	,071
	Sig.	,000	,313
S_Pcae CX:6	Korrel.	,563**	,187**
	Sig.	,000	,008

Tabelle 136: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa
S_Pcae total	Korrel.	,690**	,275**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae sat	Korrel.	,654**	,296**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae unsat	Korrel.	,680**	,271**
	Sig.	,000	,000
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,272**	-,652**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,151*	-,213**
	Sig.	,032	,002
S_Pcae CX:1	Korrel.	,682**	,294**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae CX:2	Korrel.	,656**	,331**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae CX:3	Korrel.	,624**	,245**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae CX:4	Korrel.	,618**	,199**
	Sig.	,000	,004
S_Pcae CX:5	Korrel.	,660**	,265**
	Sig.	,000	,000
S_Pcae CX:6	Korrel.	,636**	,344**
	Sig.	,000	,000

Tabelle 137: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Pcae total	Korrel.	,587**	,052
	Sig.	,000	,676
W_Pcae sat	Korrel.	,623**	,184
	Sig.	,000	,137
W_Pcae unsat	Korrel.	,555**	,023
	Sig.	,000	,856
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	,025	-,848**
	Sig.	,842	,000
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,086	-,264*
	Sig.	,487	,031
W_Pcae CX:1	Korrel.	,630**	,145
	Sig.	,000	,242
W_Pcae CX:2	Korrel.	,554**	,103
	Sig.	,000	,408
W_Pcae CX:3	Korrel.	,387**	-,048
	Sig.	,001	,700
W_Pcae CX:4	Korrel.	,323**	-,128
	Sig.	,008	,302
W_Pcae CX:5	Korrel.	,413**	-,059
	Sig.	,001	,633
W_Pcae CX:6	Korrel.	,476**	,086
	Sig.	,000	,489

Tabelle 138: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Pcae total	Korrel.	,710**	-,447**
	Sig.	,000	,000
W_Pcae sat	Korrel.	,753**	-,347**
	Sig.	,000	,004
W_Pcae unsat	Korrel.	,698**	-,460**
	Sig.	,000	,000
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	,450**	-,881**
	Sig.	,000	,000
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,318**	,023
	Sig.	,009	,852
W_Pcae CX:1	Korrel.	,751**	-,351**
	Sig.	,000	,004
W_Pcae CX:2	Korrel.	,659**	-,363**
	Sig.	,000	,003
W_Pcae CX:3	Korrel.	,623**	-,424**
	Sig.	,000	,000
W_Pcae CX:4	Korrel.	,569**	-,439**
	Sig.	,000	,000
W_Pcae CX:5	Korrel.	,650**	-,504**
	Sig.	,000	,000
W_Pcae CX:6	Korrel.	,615**	-,336**
	Sig.	,000	,005

Tabelle 139: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Pcae total	Korrel.	,978**	,140
	Sig.	,000	,496
CSF_Pcae sat	Korrel.	,929**	,199
	Sig.	,000	,331
CSF_Pcae unsat	Korrel.	,977**	,113
	Sig.	,000	,582
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,352	-,685**
	Sig.	,078	,000
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,158	,203
	Sig.	,440	,321
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	,941**	,147
	Sig.	,000	,473
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	,965**	,022
	Sig.	,000	,917
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	,965**	,098
	Sig.	,000	,633
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	,947**	,175
	Sig.	,000	,391
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	,974**	,152
	Sig.	,000	,458
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	,947**	,015
	Sig.	,000	,943

Tabelle 140: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Pcae total	Korrel.	,987**	-,022
	Sig.	,000	,914
CSF_Pcae sat	Korrel.	,971**	-,058
	Sig.	,000	,777
CSF_Pcae unsat	Korrel.	,986**	,016
	Sig.	,000	,938
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,335	-,629**
	Sig.	,094	,001
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,056	-,035
	Sig.	,784	,867
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	,973**	,022
	Sig.	,000	,917
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	,969**	-,035
	Sig.	,000	,867
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	,964**	-,017
	Sig.	,000	,935
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	,964**	-,035
	Sig.	,000	,867
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	,990**	-,029
	Sig.	,000	,888
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	,970**	-,016
	Sig.	,000	,938

8.1.12 Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Carnitine

Tabelle 141: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Pcae total	Korrel.	,073	-,116	-,063	-,119	-,014
	Sig.	,302	,099	,371	,089	,844
S_Pcae sat	Korrel.	,039	-,157*	-,114	-,162*	-,114
	Sig.	,579	,025	,103	,021	,105
S_Pcae unsat	Korrel.	,070	-,112	-,055	-,117	-,019
	Sig.	,321	,110	,436	,095	,783
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,169*	-,044	-,039	-,042	-,169*
	Sig.	,016	,529	,579	,555	,016
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,086	,065	,080	,067	,114
	Sig.	,224	,358	,253	,340	,105
S_Pcae CX:1	Korrel.	,052	-,125	-,063	-,131	-,005
	Sig.	,459	,076	,372	,062	,941
S_Pcae CX:2	Korrel.	,073	-,114	-,070	-,114	-,027
	Sig.	,296	,105	,322	,104	,706
S_Pcae CX:3	Korrel.	,059	-,037	,026	-,036	,015
	Sig.	,406	,601	,712	,606	,833
S_Pcae CX:4	Korrel.	,064	-,038	,016	-,039	,054
	Sig.	,366	,594	,816	,582	,440
S_Pcae CX:5	Korrel.	,096	-,076	-,018	-,081	,021
	Sig.	,174	,281	,793	,250	,761
S_Pcae CX:6	Korrel.	,122	-,097	-,077	-,101	-,071
	Sig.	,083	,166	,275	,149	,316

Tabelle 142: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Pcae total	Korrel.	-,114	-,091	-,002	-,100	-,074
	Sig.	,105	,195	,972	,156	,293
S_Pcae sat	Korrel.	-,083	-,089	-,019	-,095	-,105
	Sig.	,238	,208	,790	,178	,135
S_Pcae unsat	Korrel.	-,116	-,090	-,001	-,099	-,070
	Sig.	,099	,201	,989	,161	,321
S_Pcaa/Pcae	Korrel.	,172*	,188**	,036	,202**	,231**
	Sig.	,014	,007	,612	,004	,001
S_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,087	,043	,009	,052	-,005
	Sig.	,214	,537	,899	,464	,943
S_Pcae CX:1	Korrel.	-,171*	-,110	-,031	-,117	-,119
	Sig.	,014	,117	,655	,095	,089
S_Pcae CX:2	Korrel.	-,162*	-,114	-,027	-,122	-,091
	Sig.	,021	,105	,705	,083	,194
S_Pcae CX:3	Korrel.	-,133	-,107	-,011	-,115	-,076
	Sig.	,058	,128	,875	,102	,277
S_Pcae CX:4	Korrel.	-,122	-,078	,002	-,084	-,054
	Sig.	,083	,267	,982	,233	,442
S_Pcae CX:5	Korrel.	-,072	-,080	,024	-,090	-,041
	Sig.	,303	,254	,731	,200	,556
S_Pcae CX:6	Korrel.	-,033	-,094	-,015	-,102	-,065
	Sig.	,644	,179	,828	,145	,358

Tabelle 143: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Pcae total	Korrel.	,056	,085	,181	,067	-,152
	Sig.	,651	,496	,143	,588	,218
W_Pcae sat	Korrel.	,200	-,041	,083	-,065	-,185
	Sig.	,104	,740	,504	,603	,134
W_Pcae unsat	Korrel.	,045	,108	,210	,091	-,118
	Sig.	,720	,386	,088	,466	,340
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	,133	,151	-,019	,196	,203
	Sig.	,283	,224	,882	,112	,099
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,307*	,112	-,003	,132	-,041
	Sig.	,011	,367	,983	,287	,745
W_Pcae CX:1	Korrel.	,046	-,025	,065	-,046	-,230
	Sig.	,712	,838	,599	,710	,061
W_Pcae CX:2	Korrel.	-,007	,033	,106	,021	-,237
	Sig.	,956	,791	,392	,866	,053
W_Pcae CX:3	Korrel.	-,103	,193	,286*	,177	-,129
	Sig.	,408	,117	,019	,153	,298
W_Pcae CX:4	Korrel.	-,128	,202	,247*	,200	-,042
	Sig.	,304	,101	,044	,104	,735
W_Pcae CX:5	Korrel.	,015	,213	,307*	,201	,006
	Sig.	,907	,083	,012	,103	,960
W_Pcae CX:6	Korrel.	,293*	,096	,225	,080	-,012
	Sig.	,016	,438	,067	,519	,920

Tabelle 144: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Pcae total	Korrel.	,333**	-,248*	-,091	-,286*	-,498**
	Sig.	,006	,043	,464	,019	,000
W_Pcae sat	Korrel.	,389**	-,342**	-,172	-,374**	-,560**
	Sig.	,001	,005	,163	,002	,000
W_Pcae unsat	Korrel.	,314**	-,231	-,081	-,269*	-,479**
	Sig.	,010	,061	,513	,027	,000
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	,138	,039	-,030	,069	-,152
	Sig.	,265	,755	,808	,582	,220
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,099	,055	,026	,046	,217
	Sig.	,423	,659	,835	,709	,077
W_Pcae CX:1	Korrel.	,239	-,269*	-,140	-,303*	-,483**
	Sig.	,051	,028	,260	,013	,000
W_Pcae CX:2	Korrel.	,233	-,242*	-,103	-,276*	-,472**
	Sig.	,058	,049	,409	,024	,000
W_Pcae CX:3	Korrel.	,285*	-,227	-,063	-,275*	-,459**
	Sig.	,020	,064	,613	,025	,000
W_Pcae CX:4	Korrel.	,347**	-,176	-,030	-,226	-,357**
	Sig.	,004	,155	,811	,065	,003
W_Pcae CX:5	Korrel.	,374**	-,158	-,002	-,207	-,426**
	Sig.	,002	,201	,988	,093	,000
W_Pcae CX:6	Korrel.	,326**	-,127	,022	-,163	-,430**
	Sig.	,007	,308	,858	,189	,000

Tabelle 145: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Pcae total	Korrel.	-,474*	,065	,760**	-,175	-,649**
	Sig.	,015	,754	,000	,393	,000
CSF_Pcae sat	Korrel.	-,415*	,130	,679**	-,073	-,564**
	Sig.	,035	,528	,000	,724	,003
CSF_Pcae unsat	Korrel.	-,469*	,046	,755**	-,188	-,666**
	Sig.	,016	,823	,000	,359	,000
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	-,008	-,192	-,298	-,147	,181
	Sig.	,970	,346	,140	,475	,377
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,261	,164	-,016	,190	,125
	Sig.	,198	,424	,938	,351	,544
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	-,394*	,060	,669**	-,144	-,579**
	Sig.	,046	,772	,000	,483	,002
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	-,512**	,024	,747**	-,218	-,671**
	Sig.	,007	,906	,000	,284	,000
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	-,457*	,089	,780**	-,148	-,669**
	Sig.	,019	,665	,000	,470	,000
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	-,398*	-,015	,749**	-,265	-,741**
	Sig.	,044	,941	,000	,191	,000
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	-,457*	,162	,806**	-,091	-,695**
	Sig.	,019	,430	,000	,657	,000
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	-,578**	-,015	,744**	-,258	-,679**
	Sig.	,002	,941	,000	,203	,000

Tabelle 146: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Pcae total	Korrel.	-,423*	,069	,560**	-,157	-,709**
	Sig.	,031	,736	,003	,444	,000
CSF_Pcae sat	Korrel.	-,457*	,021	,569**	-,216	-,694**
	Sig.	,019	,919	,002	,288	,000
CSF_Pcae unsat	Korrel.	-,395*	,083	,555**	-,144	-,709**
	Sig.	,046	,687	,003	,483	,000
CSF_Pcaa/Pcae	Korrel.	,031	-,058	,136	-,138	-,093
	Sig.	,880	,779	,509	,500	,650
CSF_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,210	,343	-,071	,355	,078
	Sig.	,303	,086	,729	,075	,704
CSF_Pcae CX:1	Korrel.	-,425*	,060	,544**	-,171	-,694**
	Sig.	,030	,772	,004	,405	,000
CSF_Pcae CX:2	Korrel.	-,394*	,141	,564**	-,076	-,702**
	Sig.	,047	,491	,003	,714	,000
CSF_Pcae CX:3	Korrel.	-,379	,080	,546**	-,127	-,713**
	Sig.	,056	,699	,004	,537	,000
CSF_Pcae CX:4	Korrel.	-,353	,082	,543**	-,142	-,721**
	Sig.	,077	,692	,004	,489	,000
CSF_Pcae CX:5	Korrel.	-,417*	,117	,614**	-,121	-,731**
	Sig.	,034	,568	,001	,555	,000
CSF_Pcae CX:6	Korrel.	-,394*	,091	,588**	-,147	-,718**
	Sig.	,046	,657	,002	,473	,000

8.1.13 Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und der Sphingomyeline

Tabelle 147: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa
S_Lyso total	Korrel.	,547**	-,280**
	Sig.	,000	,000
S_Lyso sat	Korrel.	,568**	-,263**
	Sig.	,000	,000
S_Lyso unsat	Korrel.	,445**	-,261**
	Sig.	,000	,000
S_Lyso/PC	Korrel.	,078	-,202**
	Sig.	,265	,004
S_Lyso 20:4	Korrel.	,447**	-,130
	Sig.	,000	,064
S_Lyso 22:6	Korrel.	,493**	,115
	Sig.	,000	,101

Tabelle 148: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_SM total	S_SM/Pcaa
S_Lyso total	Korrel.	,502**	,090
	Sig.	,000	,200
S_Lyso sat	Korrel.	,490**	,071
	Sig.	,000	,311
S_Lyso unsat	Korrel.	,435**	,104
	Sig.	,000	,140
S_Lyso/PC	Korrel.	,024	-,506**
	Sig.	,735	,000
S_Lyso 20:4	Korrel.	,417**	,022
	Sig.	,000	,756
S_Lyso 22:6	Korrel.	,429**	,147*
	Sig.	,000	,036

Tabelle 149: Spearman-Korrelationen der Lysophosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lysophosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lysophosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lysophosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lysophosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Lyso total	Korrel.	,516**	,121
	Sig.	,000	,328
W_Lyso sat	Korrel.	,591**	,079
	Sig.	,000	,525
W_Lyso unsat	Korrel.	,325**	,083
	Sig.	,007	,505
W_Lyso/PC	Korrel.	,037	-,858**
	Sig.	,765	,000
W_Lyso 20:4	Korrel.	,246*	,016
	Sig.	,045	,896
W_Lyso 22:6	Korrel.	,277*	,210
	Sig.	,023	,088

Tabelle 150: Spearman-Korrelationen der Lysophosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lysophosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lysophosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lysophosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lysophosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_SM total	W_SM/Pcaa
W_Lyso total	Korrel.	,034	,386**
	Sig.	,784	,001
W_Lyso sat	Korrel.	,056	,348**
	Sig.	,650	,004
W_Lyso unsat	Korrel.	,018	,306*
	Sig.	,882	,012
W_Lyso/PC	Korrel.	,549**	-,887**
	Sig.	,000	,000
W_Lyso 20:4	Korrel.	,032	,284*
	Sig.	,799	,020
W_Lyso 22:6	Korrel.	,164	,200
	Sig.	,186	,105

Tabelle 151: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Lyso total	Korrel.	,831**	,317
	Sig.	,000	,115
CSF_Lyso sat	Korrel.	,719**	,434*
	Sig.	,000	,027
CSF_Lyso unsat	Korrel.	,857**	,028
	Sig.	,000	,893
CSF_Lyso/PC	Korrel.	,716**	-,346
	Sig.	,000	,083
CSF_Lyso 20:4	Korrel.	,760**	,190
	Sig.	,000	,353
CSF_Lyso 22:6	Korrel.	,646**	,214
	Sig.	,000	,293

Tabelle 152: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Sphingomyeline in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_SM total	CSF_SM/Pcaa
CSF_Lyso total	Korrel.	,942**	-,043
	Sig.	,000	,836
CSF_Lyso sat	Korrel.	,935**	-,015
	Sig.	,000	,943
CSF_Lyso unsat	Korrel.	,951**	-,060
	Sig.	,000	,772
CSF_Lyso/PC	Korrel.	,861**	-,298
	Sig.	,000	,139
CSF_Lyso 20:4	Korrel.	,869**	-,223
	Sig.	,000	,274
CSF_Lyso 22:6	Korrel.	,736**	-,043
	Sig.	,000	,833

8.1.14 Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und der Carnitine

Tabelle 153: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Lyso total	Korrel.	-,112	-,270**	-,162*	-,273**	-,179*
	Sig.	,112	,000	,020	,000	,010
S_Lyso sat	Korrel.	-,097	-,271**	-,168*	-,273**	-,177*
	Sig.	,166	,000	,016	,000	,011
S_Lyso unsat	Korrel.	-,105	-,247**	-,157*	-,249**	-,186**
	Sig.	,135	,000	,025	,000	,008
S_Lyso/PC	Korrel.	,016	,134	,093	,134	-,008
	Sig.	,817	,056	,186	,057	,905
S_Lyso 20:4	Korrel.	,036	-,080	-,006	-,083	-,008
	Sig.	,605	,254	,934	,237	,908
S_Lyso 22:6	Korrel.	,125	-,041	-,019	-,045	-,096
	Sig.	,076	,560	,785	,520	,173

Tabelle 154: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_Lyso total	Korrel.	-,260**	-,266**	-,224**	-,262**	-,150*
	Sig.	,000	,000	,001	,000	,032
S_Lyso sat	Korrel.	-,263**	-,265**	-,190**	-,265**	-,171*
	Sig.	,000	,000	,007	,000	,015
S_Lyso unsat	Korrel.	-,235**	-,254**	-,246**	-,244**	-,104
	Sig.	,001	,000	,000	,000	,140
S_Lyso/PC	Korrel.	,280**	,366**	,215**	,372**	,325**
	Sig.	,000	,000	,002	,000	,000
S_Lyso 20:4	Korrel.	-,149*	-,071	-,133	-,055	,033
	Sig.	,033	,312	,058	,433	,635
S_Lyso 22:6	Korrel.	,001	-,078	-,096	-,075	,024
	Sig.	,992	,265	,172	,287	,732

Tabelle 155: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Lyso total	Korrel.	,046	-,044	-,004	-,052	-,162
	Sig.	,713	,726	,973	,678	,191
W_Lyso sat	Korrel.	,126	-,013	,017	-,018	-,218
	Sig.	,309	,915	,894	,888	,076
W_Lyso unsat	Korrel.	-,036	-,081	-,046	-,086	-,084
	Sig.	,771	,513	,713	,488	,497
W_Lyso/PC	Korrel.	,082	,136	,015	,183	,167
	Sig.	,511	,273	,901	,139	,177
W_Lyso 20:4	Korrel.	-,013	,061	,042	,069	,102
	Sig.	,916	,625	,733	,579	,409
W_Lyso 22:6	Korrel.	,255*	-,041	,108	-,063	,077
	Sig.	,037	,740	,385	,611	,534

Tabelle 156: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_Lyso total	Korrel.	,012	-,070	,044	-,113	-,241*
	Sig.	,920	,572	,721	,362	,050
W_Lyso sat	Korrel.	,040	-,057	,113	-,124	-,287*
	Sig.	,747	,644	,363	,319	,018
W_Lyso unsat	Korrel.	,055	-,094	-,016	-,116	-,195
	Sig.	,658	,451	,895	,348	,114
W_Lyso/PC	Korrel.	,193	-,035	-,078	-,013	-,175
	Sig.	,119	,778	,530	,918	,158
W_Lyso 20:4	Korrel.	,136	-,021	-,004	-,038	-,044
	Sig.	,272	,865	,972	,758	,721
W_Lyso 22:6	Korrel.	,081	,013	,037	,008	-,136
	Sig.	,516	,916	,768	,948	,274

Tabelle 157: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Lyso total	Korrel.	-,294	,160	,565**	-,005	-,510**
	Sig.	,145	,434	,003	,980	,008
CSF_Lyso sat	Korrel.	-,202	,213	,476*	,104	-,389*
	Sig.	,322	,296	,014	,615	,050
CSF_Lyso unsat	Korrel.	-,370	,037	,561**	-,162	-,523**
	Sig.	,063	,857	,003	,430	,006
CSF_Lyso/PC	Korrel.	-,549**	-,053	,678**	-,310	-,694**
	Sig.	,004	,797	,000	,123	,000
CSF_Lyso 20:4	Korrel.	-,161	,141	,480*	-,030	-,501**
	Sig.	,432	,494	,013	,883	,009
CSF_Lyso 22:6	Korrel.	-,056	,196	,406*	,106	-,359
	Sig.	,784	,338	,039	,605	,072

Tabelle 158: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_Lyso total	Korrel.	-,523**	,043	,513**	-,161	-,649**
	Sig.	,006	,833	,007	,432	,000
CSF_Lyso sat	Korrel.	-,514**	,057	,518**	-,150	-,649**
	Sig.	,007	,782	,007	,464	,000
CSF_Lyso unsat	Korrel.	-,406*	,072	,459*	-,132	-,654**
	Sig.	,039	,726	,018	,519	,000
CSF_Lyso/PC	Korrel.	-,267	,048	,684**	-,235	-,816**
	Sig.	,187	,818	,000	,248	,000
CSF_Lyso 20:4	Korrel.	-,474*	-,048	,451*	-,236	-,629**
	Sig.	,014	,818	,021	,245	,001
CSF_Lyso 22:6	Korrel.	-,491*	,050	,455*	-,136	-,468*
	Sig.	,011	,807	,020	,509	,016

8.1.15 Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und der Carnitine

Tabelle 159: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Serumproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_SM total	Korrel.	,144*	-,032	,025	-,039	-,062
	Sig.	,040	,648	,727	,578	,376
S_SM/Pcaa	Korrel.	,187**	,108	,072	,105	,132
	Sig.	,007	,125	,304	,136	,060

Tabelle 160: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Serumproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_Ac-Carnitine total	S_C2/C0	S_C2/C3	S_(C2+C3)/C0	S_(C16+C18)/C0
S_SM total	Korrel.	-,174*	,019	,077	,012	,002
	Sig.	,013	,786	,276	,868	,972
S_SM/Pcaa	Korrel.	-,239**	-,093	,078	-,113	-,195**
	Sig.	,001	,184	,270	,108	,005

Tabelle 161: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_SM total	Korrel.	,373**	-,029	-,004	-,007	-,176
	Sig.	,002	,814	,975	,954	,155
W_SM/Pcaa	Korrel.	-,043	-,332**	-,211	-,371**	-,236
	Sig.	,728	,006	,086	,002	,055

Tabelle 162: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_Ac-Carnitine total	W_C2/C0	W_C2/C3	W_(C2+C3)/C0	W_(C16+C18)/C0
W_SM total	Korrel.	,271*	-,170	-,082	-,193	-,427**
	Sig.	,026	,169	,509	,117	,000
W_SM/Pcaa	Korrel.	-,184	-,062	-,019	-,081	,167
	Sig.	,136	,619	,880	,512	,177

Tabelle 163: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Liquorproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_SM total	Korrel.	-,542**	,053	,791**	-,207	-,719**
	Sig.	,004	,797	,000	,311	,000
CSF_SM/Pcaa	Korrel.	-,032	,341	,138	,319	-,126
	Sig.	,875	,088	,502	,112	,539

Tabelle 164: Spearman-Korrelationen der Sphingomyeline und Carnitine in humanen Liquorproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		CSF_Ac-Carnitine total	CSF_C2/C0	CSF_C2/C3	CSF_(C2+C3)/C0	CSF_(C16+C18)/C0
CSF_SM total	Korrel.	-,399*	,103	,601**	-,143	-,734**
	Sig.	,043	,617	,001	,487	,000
CSF_SM/Pcaa	Korrel.	,416*	,307	-,251	,447*	,346
	Sig.	,035	,128	,216	,022	,084

8.2 Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und der Aktivität der Sekretasen nach Therapie mit Placebo/Fortasyn

Tabelle 165: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sekretasen in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Pcaa total	Korrel.	,099	,210
	Sig.	,424	,088
Pcaa sat	Korrel.	,047	,187
	Sig.	,708	,130
Pcaa unsat	Korrel.	,106	,212
	Sig.	,391	,086
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,186	-,066
	Sig.	,132	,596
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,103	,031
	Sig.	,406	,802
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,109	,165
	Sig.	,382	,181
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,063	-,060
	Sig.	,612	,631
Pcaa CX:1	Korrel.	,117	,199
	Sig.	,345	,107
Pcaa CX:2	Korrel.	,104	,211
	Sig.	,404	,087
Pcaa CX:3	Korrel.	,085	,177
	Sig.	,495	,152
Pcaa CX:4	Korrel.	,050	,176
	Sig.	,688	,155
Pcaa CX:5	Korrel.	,081	,189
	Sig.	,516	,125
Pcaa CX:6	Korrel.	,107	,229
	Sig.	,390	,062

Tabelle 166: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Sekretasen in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acid (gesättigte Fettsäuren); b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Pcaa total	Korrel.	-,137	,259*
	Sig.	,270	,034
Pcaa sat	Korrel.	-,160	,269*
	Sig.	,196	,028
Pcaa unsat	Korrel.	-,129	,257*
	Sig.	,297	,035
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,044	,053
	Sig.	,723	,670
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,163	,049
	Sig.	,187	,694
Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	,139	,051
	Sig.	,262	,682
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	,099	-,065
	Sig.	,427	,599
Pcaa CX:1	Korrel.	-,156	,247*
	Sig.	,208	,044
Pcaa CX:2	Korrel.	-,108	,236
	Sig.	,382	,055
Pcaa CX:3	Korrel.	-,078	,266*
	Sig.	,529	,030
Pcaa CX:4	Korrel.	-,135	,311*
	Sig.	,277	,011
Pcaa CX:5	Korrel.	-,155	,294*
	Sig.	,209	,016
Pcaa CX:6	Korrel.	-,101	,241*
	Sig.	,414	,050

Tabelle 167: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sekretasen in humanen Vollblutproben im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Pcae total	Korrel.	-,055	,134
	Sig.	,660	,281
Pcae sat	Korrel.	-,154	,102
	Sig.	,213	,409
Pcae unsat	Korrel.	-,002	,161
	Sig.	,987	,194
Pcaa/Pcae	Korrel.	,113	,215
	Sig.	,363	,080
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,009	-,048
	Sig.	,943	,698
Pcae CX:1	Korrel.	-,113	,080
	Sig.	,363	,520
Pcae CX:2	Korrel.	-,088	,089
	Sig.	,480	,476
Pcae CX:3	Korrel.	,096	,107
	Sig.	,438	,391
Pcae CX:4	Korrel.	-,018	,056
	Sig.	,886	,655
Pcae CX:5	Korrel.	,055	,162
	Sig.	,661	,189
Pcae CX:6	Korrel.	,045	,222
	Sig.	,720	,071

Tabelle 168: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Sekretasen in humanen Vollblutproben am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Pcae total	Korrel.	,022	,009
	Sig.	,863	,940
Pcae sat	Korrel.	-,079	,010
	Sig.	,526	,936
Pcae unsat	Korrel.	,028	,009
	Sig.	,821	,943
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,143	,388**
	Sig.	,247	,001
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,071	-,070
	Sig.	,569	,571
Pcae CX:1	Korrel.	-,060	-,040
	Sig.	,627	,747
Pcae CX:2	Korrel.	,028	-,047
	Sig.	,820	,707
Pcae CX:3	Korrel.	,098	-,010
	Sig.	,430	,936
Pcae CX:4	Korrel.	,067	,008
	Sig.	,592	,951
Pcae CX:5	Korrel.	,037	,070
	Sig.	,766	,573
Pcae CX:6	Korrel.	,024	,086
	Sig.	,846	,489

Tabelle 169: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Lyso total	Korrel.	-,051	,056
	Sig.	,680	,651
Lyso sat	Korrel.	-,034	,081
	Sig.	,784	,516
Lyso unsat	Korrel.	-,001	-,033
	Sig.	,994	,788
Lyso/PC	Korrel.	,129	,181
	Sig.	,298	,143
Lyso 20:4	Korrel.	-,088	-,081
	Sig.	,478	,512
Lyso 22:6	Korrel.	,023	,196
	Sig.	,856	,112
SM total	Korrel.	-,114	,141
	Sig.	,358	,256
SM/Pcaa	Korrel.	-,153	-,228
	Sig.	,218	,063
Ac-Carnitine total	Korrel.	,047	,115
	Sig.	,707	,355
C2/C0	Korrel.	,045	,223
	Sig.	,717	,070
C2/C3	Korrel.	,129	,224
	Sig.	,299	,068
(C2+C3)/C0	Korrel.	,040	,245*
	Sig.	,749	,045
(C16+C18)/C0	Korrel.	,008	,220
	Sig.	,950	,074

Tabelle 170: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; b-Sek.: β -Sekretase; g-Sek.: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		b-Sek	g-Sek
Lyso total	Korrel.	,096	-,028
	Sig.	,438	,822
Lyso sat	Korrel.	,120	-,014
	Sig.	,333	,912
Lyso unsat	Korrel.	,088	-,031
	Sig.	,478	,806
Lyso/PC	Korrel.	-,142	,231
	Sig.	,252	,060
Lyso 20:4	Korrel.	,084	-,056
	Sig.	,497	,650
Lyso 22:6	Korrel.	,024	,089
	Sig.	,849	,473
SM total	Korrel.	-,102	,082
	Sig.	,413	,510
SM/Pcaa	Korrel.	,069	-,312*
	Sig.	,581	,010
Ac-Carnitine total	Korrel.	,026	-,028
	Sig.	,835	,820
C2/C0	Korrel.	,011	,268*
	Sig.	,932	,028
C2/C3	Korrel.	,057	,334**
	Sig.	,650	,006
(C2+C3)/C0	Korrel.	-,013	,253*
	Sig.	,915	,039
(C16+C18)/C0	Korrel.	-,064	-,005
	Sig.	,609	,968

8.3 Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und der Aktivität A β -degradierender Enzyme nach Therapie mit Placebo/Fortasyn

Tabelle 171: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Aktivität A β -degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); b-Sek: β -Sekretase; g-Sek: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_b-Sek Verlauf	W_b-Sek Endpunkt	W_g-Sek Verlauf	W_g-Sek Endpunkt
W_Pcaa total	Korrel.	,099	-,137	,210	,259*
	Sig.	,424	,270	,088	,034
W_Pcaa sat	Korrel.	,047	-,160	,187	,269*
	Sig.	,708	,196	,130	,028
W_Pcaa unsat	Korrel.	,106	-,129	,212	,257*
	Sig.	,391	,297	,086	,035
W_Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	,186	-,044	-,066	,053
	Sig.	,132	,723	,596	,670
W_Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	,103	,163	,031	,049
	Sig.	,406	,187	,802	,694
W_Pcaa PUFA/MUFA	Korrel.	-,109	,139	,165	,051
	Sig.	,382	,262	,181	,682
W_Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,063	,099	-,060	-,065
	Sig.	,612	,427	,631	,599
W_Pcaa CX:1	Korrel.	,117	-,156	,199	,247*
	Sig.	,345	,208	,107	,044
W_Pcaa CX:2	Korrel.	,104	-,108	,211	,236
	Sig.	,404	,382	,087	,055
W_Pcaa CX:3	Korrel.	,085	-,078	,177	,266*
	Sig.	,495	,529	,152	,030
W_Pcaa CX:4	Korrel.	,050	-,135	,176	,311*
	Sig.	,688	,277	,155	,011
W_Pcaa CX:5	Korrel.	,081	-,155	,189	,294*
	Sig.	,516	,209	,125	,016
W_Pcaa CX:6	Korrel.	,107	-,101	,229	,241*
	Sig.	,390	,414	,062	,050

Tabelle 172: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Aktivität Aß-degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); b-Sek: β -Sekretase; g-Sek: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_b-Sek Verlauf	W_b-Sek Endpunkt	W_g-Sek Verlauf	W_g-Sek Endpunkt
W_Pcae total	Korrel.	-,055	,022	,134	,009
	Sig.	,660	,863	,281	,940
W_Pcae sat	Korrel.	-,154	-,079	,102	,010
	Sig.	,213	,526	,409	,936
W_Pcae unsat	Korrel.	-,002	,028	,161	,009
	Sig.	,987	,821	,194	,943
W_Pcaa/Pcae	Korrel.	,113	-,143	,215	,388**
	Sig.	,363	,247	,080	,001
W_Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,009	,071	-,048	-,070
	Sig.	,943	,569	,698	,571
W_Pcae CX:1	Korrel.	-,113	-,060	,080	-,040
	Sig.	,363	,627	,520	,747
W_Pcae CX:2	Korrel.	-,088	,028	,089	-,047
	Sig.	,480	,820	,476	,707
W_Pcae CX:3	Korrel.	,096	,098	,107	-,010
	Sig.	,438	,430	,391	,936
W_Pcae CX:4	Korrel.	-,018	,067	,056	,008
	Sig.	,886	,592	,655	,951
W_Pcae CX:5	Korrel.	,055	,037	,162	,070
	Sig.	,661	,766	,189	,573
W_Pcae CX:6	Korrel.	,045	,024	,222	,086
	Sig.	,720	,846	,071	,489

Tabelle 173: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Spingomyeline und Carnitine und der Aktivität A β -degradierender Enzyme in humanen Vollblutproben im Verlauf und am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: W: engl. Whole blood (Vollblut); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; b-Sek: β -Sekretase; g-Sek: γ -Sekretase; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		W_b-Sek Verlauf	W_b-Sek Endpunkt	W_g-Sek Verlauf	W_g-Sek Endpunkt
W_Lyso total	Korrel.	-,051	,096	,056	-,028
	Sig.	,680	,438	,651	,822
W_Lyso sat	Korrel.	-,034	,120	,081	-,014
	Sig.	,784	,333	,516	,912
W_Lyso unsat	Korrel.	-,001	,088	-,033	-,031
	Sig.	,994	,478	,788	,806
W_Lyso/PC	Korrel.	,129	-,142	,181	,231
	Sig.	,298	,252	,143	,060
W_Lyso 20:4	Korrel.	-,088	,084	-,081	-,056
	Sig.	,478	,497	,512	,650
W_Lyso 22:6	Korrel.	,023	,024	,196	,089
	Sig.	,856	,849	,112	,473
W_SM total	Korrel.	-,114	-,102	,141	,082
	Sig.	,358	,413	,256	,510
W_SM/Pcaa	Korrel.	-,153	,069	-,228	-,312*
	Sig.	,218	,581	,063	,010
W_Ac-Carnitine total	Korrel.	,047	,026	,115	-,028
	Sig.	,707	,835	,355	,820
W_C2/C0	Korrel.	,045	,011	,223	,268*
	Sig.	,717	,932	,070	,028
W_C2/C3	Korrel.	,129	,057	,224	,334**
	Sig.	,299	,650	,068	,006
W_(C2+C3)/C0	Korrel.	,040	-,013	,245*	,253*
	Sig.	,749	,915	,045	,039
W_(C16+C18)/C0	Korrel.	,008	-,064	,220	-,005
	Sig.	,950	,609	,074	,968

8.4 Zusammenhänge zwischen dem Gehalt verschiedener Lipidmetabolite und dem Gehalt von Entzündungsmediatoren nach Therapie mit Placebo/Fortasyn

Tabelle 174: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acidy (gesättigte Fettsäuren); IL1b: Interleukin 1 β ; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α ; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFa	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFa
Pcaa total	Korrel.	,031	,013	,168*	,157	,345	,329
	Sig.	,659	,852	,016	,453	,091	,108
Pcaa sat	Korrel.	,086	-,004	,069	,223	,397*	,195
	Sig.	,223	,949	,327	,285	,049	,350
Pcaa unsat	Korrel.	,038	,015	,153*	,204	,312	,329
	Sig.	,593	,835	,029	,329	,129	,109
Pcaa MUFA/SFA	Korrel.	-,126	-,047	,009	,221	,106	,205
	Sig.	,073	,502	,896	,288	,614	,326
Pcaa PUFA/SFA	Korrel.	-,074	-,006	,081	,183	,137	,272
	Sig.	,290	,928	,250	,382	,512	,188
Pcaa PUFA/MUF A	Korrel.	,099	,056	,069	-,271	-,204	-,036
	Sig.	,159	,426	,330	,190	,327	,864
Pcaa CX:4/CX:6	Korrel.	-,186**	-,135	,006	-,347	-,230	-,412*
	Sig.	,008	,054	,935	,090	,269	,040
Pcaa CX:1	Korrel.	-,012	,020	,127	,234	,292	,333
	Sig.	,861	,779	,071	,260	,157	,104
Pcaa CX:2	Korrel.	,036	,011	,166*	,124	,356	,322
	Sig.	,611	,874	,018	,554	,081	,116
Pcaa CX:3	Korrel.	-,065	-,009	,163*	,120	,297	,331
	Sig.	,353	,896	,020	,568	,150	,107
Pcaa CX:4	Korrel.	-,044	-,071	,144*	,111	,298	,230
	Sig.	,534	,312	,040	,598	,148	,269
Pcaa CX:5	Korrel.	,086	,008	,088	,117	,310	,340
	Sig.	,222	,909	,210	,577	,131	,096
Pcaa CX:6	Korrel.	,142*	,067	,054	,203	,349	,354
	Sig.	,043	,345	,441	,330	,087	,083

Tabelle 175: Spearman-Korrelationen der Diacyl-Phosphatidylcholine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholin; PCaa total: Summe aller Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa sat: Summe aller gesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa unsat: Summe aller ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; PCaa CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Diacyl-Phosphatidylcholine; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); IL1b: Interleukin 1 β ; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α ; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFα	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFα
PCaa total	Korrel.	-,232**	-,048	-,120	,136	,030	-,602**
	Sig.	,001	,491	,088	,518	,885	,001
PCaa sat	Korrel.	-,239**	-,055	-,010	,120	,113	-,589**
	Sig.	,001	,437	,891	,568	,590	,002
PCaa unsat	Korrel.	-,230**	-,049	-,122	,100	-,021	-,626**
	Sig.	,001	,484	,082	,634	,922	,001
PCaa MUFA/SFA	Korrel.	,043	,153*	-,124	,133	-,186	-,528**
	Sig.	,538	,029	,077	,527	,372	,007
PCaa PUFA/SFA	Korrel.	,088	,072	-,206**	,174	-,214	-,397*
	Sig.	,209	,309	,003	,404	,304	,049
PCaa PUFA/MUFA	Korrel.	,022	-,129	-,142*	-,054	-,025	,259
	Sig.	,753	,066	,042	,796	,906	,211
PCaa CX:4/CX:6	Korrel.	,132	,187**	,148*	,036	,083	,209
	Sig.	,061	,007	,035	,864	,692	,315
PCaa CX:1	Korrel.	-,198**	,006	-,056	,119	-,025	-,649**
	Sig.	,005	,936	,423	,573	,907	,000
PCaa CX:2	Korrel.	-,202**	-,060	-,148*	,127	-,044	-,621**
	Sig.	,004	,396	,034	,544	,833	,001
PCaa CX:3	Korrel.	-,155*	,053	-,042	,150	,003	-,553**
	Sig.	,027	,449	,550	,475	,989	,004
PCaa CX:4	Korrel.	-,147*	,014	-,056	,121	,022	-,562**
	Sig.	,035	,847	,430	,564	,918	,003
PCaa CX:5	Korrel.	-,235**	-,192**	-,140*	,164	-,030	-,571**
	Sig.	,001	,006	,045	,433	,887	,003
PCaa CX:6	Korrel.	-,208**	-,179*	-,187**	,161	-,039	-,618**
	Sig.	,003	,010	,007	,441	,853	,001

Tabelle 176: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); IL1b: Interleukin 1β; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFa	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFa
Pcae total	Korrel.	,112	,124	,099	,167	,333	,269
	Sig.	,112	,077	,159	,424	,104	,194
Pcae sat	Korrel.	,133	,133	,102	,108	,334	,190
	Sig.	,058	,058	,145	,606	,103	,363
Pcae unsat	Korrel.	,103	,115	,095	,162	,318	,284
	Sig.	,141	,103	,176	,441	,122	,168
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,085	-,103	,047	,313	,142	,211
	Sig.	,226	,142	,501	,128	,497	,311
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	-,187**	-,112	,027	-,253	-,028	-,432*
	Sig.	,007	,111	,697	,222	,894	,031
Pcae CX:1	Korrel.	,102	,121	,085	,170	,316	,230
	Sig.	,145	,084	,225	,417	,124	,269
Pcae CX:2	Korrel.	,078	,103	,089	,252	,334	,363
	Sig.	,265	,143	,208	,224	,103	,075
Pcae CX:3	Korrel.	,060	,042	,068	,158	,310	,269
	Sig.	,393	,550	,333	,450	,131	,193
Pcae CX:4	Korrel.	,035	,048	,074	,049	,358	,169
	Sig.	,622	,500	,290	,818	,079	,419
Pcae CX:5	Korrel.	,112	,103	,078	,157	,350	,255
	Sig.	,111	,142	,266	,455	,087	,218
Pcae CX:6	Korrel.	,171*	,135	,101	,120	,267	,369
	Sig.	,014	,054	,149	,567	,197	,070

Tabelle 177: Spearman-Korrelationen der Phosphatidylcholin-Plasmalogene und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); PCae: Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae total: Summe aller Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae sat: Summe aller gesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae unsat: Summe aller ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; PCae CX:1-6: Summe aller 1-6-fach ungesättigten Phosphatidylcholin-Plasmalogene; MUFA: engl. Mono-unsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren); PUFA: engl. Poly-unsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren); SFA: engl. Saturated fatty acids (gesättigte Fettsäuren); IL1b: Interleukin 1β; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFa	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFa
Pcae total	Korrel.	-,120	-,008	-,267**	,142	-,093	-,633**
	Sig.	,087	,907	,000	,499	,659	,001
Pcae sat	Korrel.	-,121	-,060	-,272**	,146	-,080	-,616**
	Sig.	,086	,391	,000	,487	,704	,001
Pcae unsat	Korrel.	-,122	-,005	-,266**	,142	-,069	-,613**
	Sig.	,082	,942	,000	,499	,741	,001
Pcaa/Pcae	Korrel.	-,102	-,008	,159*	-,011	,360	,047
	Sig.	,145	,909	,023	,959	,077	,824
Pcae CX:4/CX:6	Korrel.	,114	,264**	,140*	,297	,061	-,104
	Sig.	,105	,000	,045	,149	,772	,622
Pcae CX:1	Korrel.	-,108	-,010	-,253**	,125	-,083	-,600**
	Sig.	,124	,891	,000	,553	,692	,002
Pcae CX:2	Korrel.	-,116	-,034	-,266**	,112	-,114	-,612**
	Sig.	,099	,626	,000	,595	,586	,001
Pcae CX:3	Korrel.	-,094	,025	-,254**	,112	-,074	-,566**
	Sig.	,181	,720	,000	,595	,725	,003
Pcae CX:4	Korrel.	-,096	,058	-,238**	,211	-,085	-,589**
	Sig.	,171	,413	,001	,311	,686	,002
Pcae CX:5	Korrel.	-,093	,006	-,252**	,130	-,061	-,609**
	Sig.	,184	,938	,000	,535	,774	,001
Pcae CX:6	Korrel.	-,126	-,108	-,284**	,127	-,125	-,603**
	Sig.	,074	,124	,000	,544	,552	,001

Tabelle 178: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; IL1b: Interleukin 1 β ; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α ; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFα	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFα
Lyso total	Korrel.	,007	-,029	,066	,166	,335	,153
	Sig.	,920	,682	,350	,428	,101	,465
Lyso sat	Korrel.	,020	-,044	,034	,167	,303	,115
	Sig.	,776	,528	,633	,425	,141	,583
Lyso unsat	Korrel.	-,012	-,035	,081	,258	,291	,204
	Sig.	,870	,622	,248	,213	,158	,328
Lyso/PC	Korrel.	,022	,074	,131	,315	,297	,359
	Sig.	,750	,290	,063	,125	,149	,078
Lyso 20:4	Korrel.	-,018	-,050	,091	,060	,330	,058
	Sig.	,800	,482	,195	,777	,107	,784
Lyso 22:6	Korrel.	,131	,093	,063	,006	,261	-,031
	Sig.	,062	,185	,370	,977	,207	,882
SM total	Korrel.	,100	,021	,123	,147	,384	,313
	Sig.	,153	,768	,081	,482	,058	,128
SM/Pcaa	Korrel.	,075	,033	-,077	-,286	,010	-,190
	Sig.	,289	,644	,275	,165	,960	,362
Ac-Carnitine total	Korrel.	,114	,078	,018	-,030	,009	-,189
	Sig.	,104	,268	,795	,886	,967	,365
C2/C0	Korrel.	,020	,073	,058	,123	-,082	-,098
	Sig.	,779	,297	,408	,559	,697	,641
C2/C3	Korrel.	-,021	,047	-,008	,060	,281	,295
	Sig.	,764	,507	,906	,774	,173	,152
(C2+C3)/C0	Korrel.	,027	,076	,064	,001	-,278	-,329
	Sig.	,701	,281	,366	,997	,178	,108
(C16+C18)/C0	Korrel.	-,015	,082	,060	-,120	-,394	-,251
	Sig.	,830	,244	,394	,567	,051	,226

Tabelle 179: Spearman-Korrelationen der Lyso-Phosphatidylcholine, Sphingomyeline und Carnitine und der Entzündungsmediatoren in humanen Serum- (S) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); Lyso: Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso total: Summe aller Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso sat: Summe aller gesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; Lyso unsat: Summe aller ungesättigten Lyso-Phosphatidylcholine; SM: Sphingomyeline; SM total: Summe aller Sphingomyeline; PCaa: Diacyl-Phosphatidylcholine; Ac-Carnitine: Acyl-Carnitine; IL1b: Interleukin 1 β ; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α ; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFα	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFα
Lyso total	Korrel.	-,096	,036	-,225**	,059	-,044	-,548**
	Sig.	,173	,611	,001	,778	,833	,005
Lyso sat	Korrel.	-,076	,036	-,180*	,144	-,015	-,549**
	Sig.	,282	,611	,010	,491	,944	,004
Lyso unsat	Korrel.	-,092	,051	-,252**	,041	-,065	-,615**
	Sig.	,190	,472	,000	,846	,758	,001
Lyso/PC	Korrel.	-,130	-,117	,083	,191	-,004	-,579**
	Sig.	,064	,097	,237	,361	,984	,002
Lyso 20:4	Korrel.	-,029	,111	-,174*	-,036	-,039	-,446*
	Sig.	,685	,115	,013	,864	,852	,026
Lyso 22:6	Korrel.	-,171*	-,126	-,273**	-,033	,142	-,370
	Sig.	,015	,072	,000	,874	,497	,068
SM total	Korrel.	-,063	-,009	-,209**	,163	-,004	-,638**
	Sig.	,374	,901	,003	,437	,986	,001
SM/Pcaa	Korrel.	,185**	,054	-,069	,071	-,152	,104
	Sig.	,008	,440	,330	,737	,469	,622
Ac-Carnitine total	Korrel.	-,191**	-,024	,227**	,232	-,114	,145
	Sig.	,006	,737	,001	,264	,588	,489
C2/C0	Korrel.	-,128	-,063	,172*	,198	-,208	-,290
	Sig.	,067	,373	,014	,342	,317	,160
C2/C3	Korrel.	-,028	-,056	,202**	,121	,141	-,394
	Sig.	,689	,429	,004	,564	,503	,051
(C2+C3)/C0	Korrel.	-,131	-,053	,164*	,123	-,333	-,093
	Sig.	,062	,447	,019	,557	,104	,659
(C16+C18)/C0	Korrel.	-,169*	-,056	,088	-,155	-,181	,484*
	Sig.	,016	,428	,210	,459	,387	,014

8.5 Zusammenhänge zwischen dem Gehalt von Entzündungsmediatoren, der Aktivität Aβ-degradierender Enzyme sowie der Aktivität der Sekretasen nach Therapie mit Placebo/Fortasyn

Tabelle 180: Spearman-Korrelationen der Entzündungsmediatoren, der Aktivität Aβ-degradierender Enzyme sowie der Sekretasen in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) im Verlauf der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); IL1b: Interleukin 1β; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α; b-Sek.: β-Sekretase; g-Sek.: γ-Sekretase; Ab-Deg.: Aktivität Aβ-degradierender Enzyme; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFa	W_b-Sek	W_g-Sek	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFa	CSF_Ab-Deg
S_IL1b	Korrel.	1,000	,286**	,277**	,105	,247	-,119	,153	-,025	,113
	Sig.		,000	,000	,471	,087	,588	,486	,909	,608
S_IL6	Korrel.	,286**	1,000	,216**	-,105	,019	,045	,265	-,115	,233
	Sig.	,000		,002	,471	,896	,837	,221	,600	,284
S_TNFa	Korrel.	,277**	,216**	1,000	-,101	-,116	-,061	,441*	,359	,253
	Sig.	,000	,002		,488	,425	,783	,035	,092	,245
W_b-Sek	Korrel.	,105	-,105	-,101	1,000	-,064	-,401	-,204	,607	-,357
	Sig.	,471	,471	,488		,605	,373	,661	,148	,432
W_g-Sek	Korrel.	,247	,019	-,116	-,064	1,000	,089	0,000	,071	-,071
	Sig.	,087	,896	,425	,605		,849	1,000	,879	,879
CSF_IL1b	Korrel.	-,119	,045	-,061	-,401	,089	1,000	-,016	-,057	,042
	Sig.	,588	,837	,783	,373	,849		,940	,787	,844
CSF_IL6	Korrel.	,153	,265	,441*	-,204	0,000	-,016	1,000	,197	,127
	Sig.	,486	,221	,035	,661	1,000	,940		,345	,544
CSF_TNFa	Korrel.	-,025	-,115	,359	,607	,071	-,057	,197	1,000	-,280
	Sig.	,909	,600	,092	,148	,879	,787	,345		,175
CSF_Ab-Deg	Korrel.	,113	,233	,253	-,357	-,071	,042	,127	-,280	1,000
	Sig.	,608	,284	,245	,432	,879	,844	,544	,175	

Tabelle 181: Spearman-Korrelationen der Entzündungsmediatoren, der Aktivität Aβ-degradierender Enzyme sowie der Sekretasen in humanen Serum- (S), Vollblut- (W) und Liquorproben (CSF) am Endpunkt der 24-monatigen Therapie mit Placebo/Fortasyn

Abkürzungen: S: Serum; W: engl. Whole blood (Vollblut); CSF: engl. Cerebro-spinal fluid (Liquor); IL1b: Interleukin 1β; IL6: Interleukin 6; TNFa: Tumor Nekrose Faktor α; b-Sek.: β-Sekretase; g-Sek.: γ-Sekretase; Ab-Deg.: Aktivität Aβ-degradierender Enzyme; Korrel.: Korrelationskoeffizient; Sig.: Signifikanz

		S_IL1b	S_IL6	S_TNFa	W_b-Sek	W_g-Sek	CSF_IL1b	CSF_IL6	CSF_TNFa	CSF_Ab-Deg
S_IL1b	Korrel.	1,000	,286**	,277**	,105	,247	-,119	,153	-,025	,113
	Sig.		,000	,000	,471	,087	,588	,486	,909	,608
S_IL6	Korrel.	,286**	1,000	,216**	-,105	,019	,045	,265	-,115	,233
	Sig.	,000		,002	,471	,896	,837	,221	,600	,284
S_TNFa	Korrel.	,277**	,216**	1,000	-,101	-,116	-,061	,441*	,359	,253
	Sig.	,000	,002		,488	,425	,783	,035	,092	,245
W_b-Sek	Korrel.	,105	-,105	-,101	1,000	-,064	-,401	-,204	,607	-,357
	Sig.	,471	,471	,488		,605	,373	,661	,148	,432
W_g-Sek	Korrel.	,247	,019	-,116	-,064	1,000	,089	0,000	,071	-,071
	Sig.	,087	,896	,425	,605		,849	1,000	,879	,879
CSF_IL1b	Korrel.	-,119	,045	-,061	-,401	,089	1,000	-,016	-,057	,042
	Sig.	,588	,837	,783	,373	,849		,940	,787	,844
CSF_IL6	Korrel.	,153	,265	,441*	-,204	0,000	-,016	1,000	,197	,127
	Sig.	,486	,221	,035	,661	1,000	,940		,345	,544
CSF_TNFa	Korrel.	-,025	-,115	,359	,607	,071	-,057	,197	1,000	-,280
	Sig.	,909	,600	,092	,148	,879	,787	,345		,175
CSF_Ab-Deg	Korrel.	,113	,233	,253	-,357	-,071	,042	,127	-,280	1,000
	Sig.	,608	,284	,245	,432	,879	,844	,544	,175	

9 Mitautorenschaften an Publikationen

- **Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase the degradation of amyloid- β by affecting insulin-degrading enzyme**

Marcus O W Grimm, Janine Mett, Christoph P Stahlmann, Viola J Haupenthal, Tamara Blümel, **Hannah Stötzel**, Heike S Grimm, Tobias Hartmann

Veröffentlicht 2016 im Biochemistry and Cell Biology

- **Vitamin D and Its Analogues Decrease Amyloid- β (A β) Formation and Increase A β -Degradation**

Grimm MO, Mett J, Stahlmann CP, Haupenthal VJ, Blümel T, **Stötzel H**, Grimm HS, Hartmann T.

Veröffentlicht 2017 im International Journal of Molecular Science

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in den letzten Jahren unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Tobias Hartmann bedanken für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Bereitstellung dieses Themas und die fachliche Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt Prof. Dr. Marcus Grimm für seine fachliche Unterstützung im Rahmen der experimentellen und statistischen Datenerhebung sowie für das in mich gesetzte Vertrauen. Für seine Ratschläge und motivierenden Gespräche bin ich ihm außerordentlich dankbar.

Ebenso möchte ich Dr. Heike Grimm für ihre Mithilfe bei der Erstellung dieser Arbeit sowie für ihre vielen Ratschläge danken.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Experimentellen Neurologie danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Janine Mett, Dr. Viola Haupenthal, Dr. Christoph Stahlmann und Anna Lauer für ihre Hilfsbereitschaft und ihre Unterstützung bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung, wann immer nötig.

Tag der Promotion: 14.11.2022

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

Berichterstatter: Prof. T. Hartmann

Prof. R. Ernst