

# Santral Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıklarında BOS Tau Düzeylerinin Bir Belirteç Olarak Kullanımı: Bir Gözden Geçirme Yazısı

Melek KANDEMİR ERDOĞAN \*, Pakize SÜTLAŞ \*\*

## ÖZET

*Tau proteini, aksonların mikrotübül yapısında bulunur ve Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin dejeneratif hastalıklarında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'na salınır. Bu nedenle BOS Tau düzeyinin, bazı hastalıkların tanısı ve aksonal hasarın şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.*

*Alzheimer Hastalığı'nda oluşan temel patolojilerden biri, ana bileşeni Tau proteini olan Nörofibriller Yumak (Nörofibriller Tangle) diye bilinen intranöronal birikimlerdir. Ancak hücre içi birikimlerde bulunan Tau, mikrotübüle bağlı olduğundan farklı olarak hiperfosforile şekildedir. Bu birikimlerin, hücrenin temel iskeletini bozarak önce aksonal iletinin bozulmasına, sonra da hücrenin ölümüne neden olduğu düşünülür. Nöron ölümü eşik değeri aştığında kognisyon ve özellikle bellek sorunları klinik olarak saptanır hale gelmektedir.*

*Alzheimer Hastalığı'nda BOS'ta total Tau ve fosforile Tau düzeyleri belirgin olarak yüksektir, ancak fosforile Tau'daki artış daha spesiftir. BOS total Tau düzeyinin, Alzheimer Hastalığı'nın gelişimini izlemek ve diğer tip demanslardan ayırt etmek için de kullanılabilmesi anlaşılmıştır. Demansa dönüşme potansiyeli olan ilümlü kognitif etkilenmesi olanlarda da tau artışı saptanmıştır.*

*BOS Tau düzeyi, kafa travmasında, aksonal hasarın derecesini belirlemede, nöroprotektif ajanların etkinliğini izlemede, prognozu belirlemede ve klinik iyileşmenin takibinde de bir belirteç olarak kullanılabilir. Multipl Skleroz'daki aksonal hasarın belirlenmesinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İnmenin akut döneminde nöronal hasarın gelişimine koşut bir artış görüldükten, birkaç ay sonra normale dönmektedir.*

*Sonuç olarak, BOS total tau düzeyinin nöron yıkımını izlemek, BOS fosforile tau düzeyinin ise Nörofibriller Yumak oluşumunu izlemek için yararlı bir belirteç olduğu anlaşılmıştır.*

*Anahtar kelimeler: Tau proteini, fosforile tau, demans, nörodejenerasyon*

*Düşünen Adam; 2004, 17(2):126-130*

## ABSTRACT

*Tau, is found in the microtubul structure of axons and released into the cerebrospinal fluid (CSF) in degenerative central nervous system (CNS) diseases. Therefore, CSF tau titration could be used as a marker in diagnosis of some of the diseases and determining the severity of axonal damage.*

*One of the basic pathologies of Alzheimer's Disease is intraneural deposits known as neurofibrillary tangles, of which tau protein is the major component. However, tau found in intracellular deposits is hyperphosphorylated, which is different from the one bound to the microtubules. These deposits are thought to interfere with the basic skeleton of the cell, thus, first disturbing axonal transport and finally leading to cell death. When neuron death overcomes the threshold, cognitive, especially memory deficits are clinically detected.*

*Total CSF tau and phosphorylated tau levels are markedly elevated in Alzheimer's Disease, but the increase in phosphorylated tau is more specific. Total CSF tau levels could be used to monitor progress of Alzheimer's Disease and in differential diagnosis with other dementias. Increase in tau is also detected in mild cognitive impairment with a potential of conversion to dementia.*

*CSF tau level could be used as a marker in detecting the level of axonal damage in head trauma, monitoring the effect of neuroprotective agents, determining prognosis and follow-up of clinical recovery. In detecting axonal damage in multiple sclerosis, conflicting results were reported. In acute stroke tau elevation parallel neuronal damage.*

*As a result, while total CSF tau level could be used as a marker for neuronal damage, phosphorylated tau levels are useful in monitoring formation of neurofibrillary tangles.*

*Key words; Tau protein, phosphorylated tau, dementia, neurodegeneration*

## GİRİŞ

Tau proteini ile ilgili bilinenlerin temel kaynağını Alzheimer Hastalığı (AH) konusunda yapılan çalışmalar oluşturmuştur. AH'nda, nöral yapı içinde ilerleyici bazı patolojik değişiklikler saptanır. Bunlar içinde en sık söz edilenler Amiloid (senil) Plaklar ve Nörofibriller Yumaklar'dır.

Amiloid Plak'ların temel içeriğini, Amiloid Prekürsör Protein (APP)'nin bir peptidi olan A $\beta$ 1-42 oluşturur. A $\beta$ 1-42'nin diğer amiloid peptid parçaları ile birlikte normalde BOS içinde de bulunduğu, bir belirteç olarak kullanılabilmesi ancak AH için çok özgün olmadığı anlaşılmıştır.

AH'nda belirli beyin bölgelerinde seçilmiş bazı nöronların içinde bulunan anormal lif demetlerinden oluşan birikintilere, görünümüne dayanarak Nörofibriller Yumak (Tangle) adı verilir. Yumağı oluşturan liflerin her birinin iki ince liften oluşan bir sarmal olduğu görülür. Buna helikal filament çifti denir. En geniş olduğu yerde 25 nanometre olan bu sarmallar, her 80 nanometrede bir düzenli olarak kıvrılırlar. Bu filamentlerin ana bileşeni, aslında aksonun mikrotübülünde yapısal olarak bulunan Tau proteindir. Ancak mikrotübüle bağlı iken solubl olan Tau proteini hücre içi birikimlerde hiperfosforile şekildedir ve bu nedenle pek solubl değildir. Bu nöron içi birikimler, hücrenin temel iskeletini bozarak iletinin bozulmasına ve giderek hücrenin canlılığının sona ermesine neden olurlar. Nöron ölümünün ardından Nörofibriller Yumaklar ekstranöronal olarak görülürler. Nöron ölümü eşik değeri aştığında kognisyon ve özellikle bellek sorunları klinik olarak saptanır hale gelmektedir.

Bu yerel birikimleri oluşturan Tau proteinin farklı bölgelerinden fosforile olduğu anlaşılmış ve oluşan yeni formlar fosforile Tau (p-Tau) olarak adlandırılmıştır. Bu epitoplara, fosforilasyonun olduğu yere göre isimlendirilirler. Bilinen 6 izoform; Threonine 181 ve 231, Threonine 181, Threonine 231 ve Serine 235, Serine 199, Threonine 231, Serine 396 ve 404'dir (1).

Bu yazıda, nörolojik hastalıklarda nöron yıkımının bir belirteci olarak BOS'da Tau proteini ölçümü ya-

pılan çalışmalara dayanan bir özet sunulmaktadır.

## Alzheimer Hastalığı ve Tau Proteini

AH patolojisi beyne sınırlı olduğundan BOS önemli bir biyolojik belirteç kaynağıdır. Nöronal dejenerasyon, plaklarda amiloid- $\beta$  peptid depolanması ve yumak formasyonları AH'nın biyokimyasal belirteçleridir. Bu patogenetik sürecin olası BOS belirteçleri ise Amiloid- $\beta$  proteinin 42 aminoasid formu (A $\beta$ 1-42) ile total ve fosforile Tau protein düzeyleridir (2).

AH'nda BOS Tau düzeyinin biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilmesi ilk defa 1993'te bildirilmiştir (2). Bu çalışmada ELİSA Poliklonal Antikor yöntemi kullanılmıştır. BOS fosforile Tau artışının AH için çok daha spesifik bir tanısal belirteç olduğu ilk defa 1999 yılında bildirilmiştir (3). Tau proteinin farklı fosforile epitoplarnın saptanması için de birçok ELİSA yöntemi geliştirilmiştir. Daha sonra, yine ELİSA yöntemi ile Tau proteinin fosforilasyondan bağımsız olarak, Monoklonal Antikor tekniğine ile izoformlarını ölçmek mümkün olmuştur (2,4).

AH'nda BOS'da anormal hiperfosforile Tau (Ser-396/Ser-404'te) düzeylerinin ölçülmesi için ultrasensitif bienzim-substrat-recycle ELISA yöntemi daha sonra geliştirilmiştir (5). Bu yöntem hiperfosforile ve total Tau düzeylerinin saptanmasında konvansiyonel ELISA yöntemine göre 1300 kat daha duyarlı bulunmuştur. Fosforile Tau düzeylerinde, sadece AH'nda belirgin yükselme bulunması, hiperfosforile Tau'nun, total Tau'ya oranının ( $\geq 0.33$ ) AH tanısında kullanılabilmesini ortaya koymuştur (5).

Yapılan bir çok araştırmada, vasküler demans (VD)'i olanlar, demans dışı bir nörolojik hastalığı olanlar ve nörolojik açıdan bulgusu olmayan aynı yaştaki kontroller ile karşılaştırıldığında, Alzheimer Hastalığı olanlarda BOS'ta total Tau ve p-Tau düzeylerinin, belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerin AH'nı VD'dan ayırt etmede duyarlılığının % 90, özgüllüğünün % 79 olduğu bildirilmiştir (6).

Depresyon gibi psikiyatrik hastalığı olanlarda, Amyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı, Vasküler Demans, Frontotemporal ve Lewy-body Demans gibi kronik nörolojik hastalığı olan hastalarda p-Tau protein düzeyi normal bulunmuştur. Böylece

p-Tau proteininin AH ve diğer demansların ayırımında bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (2).

Yapılan başka çalışmalarla da bu kanı doğrulandığından, insan BOS'unda fosforile Tau protein artışının AH için güvenilir bir biyolojik belirteç olduğu ve AH'nı ayırt etmede kullanılabilmesi konusunda görüş birliğine varılmıştır (6,7,8,9).

BOS total Tau düzeyinin, AH'nın evrelerine göre belirgin farklılıklar gösterdiği de saptanmıştır. Yaşla ilişkisiz olarak, şiddetli demansı olanlarda total Tau en yüksek, orta şiddetteki demansta orta, ılımlı demansta ise en düşük düzeyde bulunmuştur. Böylece BOS total Tau düzeyinin AH'nın gelişimini izlemek için biyokimyasal bir test olarak kullanılabilmesini düşünmüştür (10).

### İlimli Kognitif Etkilenme ve Tau Proteini

'İlimli Kognitif Etkilenme' (MCI), demans yokken ortaya çıkan, yaş ve eğitim durumuna kıyasla, objektif olarak doğrulanan bir bellek azalması durumudur. MCI, normal yaşlanma ile AH arasında bir ara durumdur ve yaklaşık olarak % 15 oranında AH'na dönüşme potansiyeli olduğu düşünülür. MCI'nın iyi seyirli mi olduğu, yoksa AH'na mı dönüşeceğini anlamak için en az 5 yıllık izlem gerekmektedir.

AH'na dönüşecek olan MCI' ların erken dönemde saptanması için bazı çalışmalar yapılmış ve MCI olan hastaların BOS'larında Tau protein yoğunluğu artmış olarak bulunmuştur. MCI'li hastalarda ayrıca hippokampal atrofi de görülür. Bununla birlikte, Tau protein yoğunluğundaki artışın (% 210-290 artış) hippokampal atrofisinin derecesinden (hippokampal hacimde % 9-15 azalma) fazla olması nedeniyle MCI şeklinde başlamış AH'nı tanımda Tau proteini gibi belirteçlerin daha yararlı olduğu bildirilmiştir (2).

### Frontotemporal Demans ve Tau Proteini

Aksine yayınlar varsa da, bazı çalışmalarda frontotemporal demanslarda BOS Tau proteininin total konsantrasyonunda ılımlıdan orta düzeye kadar değişen bir artış olduğu bulunmuştur (2).

### Semantik Demans

Semantik demans, sık rastlanmayan fakat klinik olarak belirgin bir durumdur. Semantik demansda da BOS Tau protein düzeylerinde orta derecede artış olduğu gösterilmiştir (11).

### Lewy-Body Demans ve Tau Proteini

AH ile karşılaştırıldığında, Lewy-body demansda (DLB) düşük A $\beta$  42 ve p-Tau (181P) düzeyleri açısından fark bulunmazken, BOS p-Tau'nun ayırıcı tanıda iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (12).

### Vasküler Demans ve Tau Proteini

Alzheimer tip demansı vasküler demans (VD)'dan ayırt etmede, BOS total Tau düzeyinin kullanımının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada; AH grubunda BOS total Tau düzeyi, VD grubuna ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (ort. 385.6 pg/ml'ye karşı 101.2 pg/ml; kontrol 1.37 pg/ml). BOS total Tau düzeyinin AH'nı net olarak VD'dan ayırt ettiği kabul edilmiştir (10). Ayrıca bazı çalışmalarda VD hastalarının büyük bir kısmında Tau protein yoğunlukları yüksek bulunmuştur. Bunun klinik olarak tanısı konulmuş VD'lılarda, otopside sık olarak bulunan eşlik eden bir AH patolojisinin varlığı nedeniyle olduğu düşünülmiştir (2).

### Parkinson Hastalığı ve Tau Proteini

Demansı olmayan Parkinson hastalarında, BOS Tau proteini yoğunluğunun normal bireylerle benzer olduğu görülmüştür. Bu değerlerin hastanın yaşı, Parkinson Hastalığı'nın başlama yaşı, Parkinson Hastalığı'nın süresi, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Oranlama Skoru (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS) ve Hoehn ve Yahr evrelemesi ile ilişkili olmadığı ve Parkinson için kullanılan ilaçlardan belirgin olarak etkilenmediği ortaya konulmuştur (13).

### Creutzfeldt-Jakob Hastalığı ve Tau Proteini

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD), bulaşıcı proteinöz infeksiyöz bir ajanın (prion) neden olduğu, nadir görülen, ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır.

CJD'nın Sporadik formunun erken klinik semptomları AH ve frontotemporal dejenerasyon (FTD) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar ile karışabilir. Tau'nun hiperfosforilasyonu özellikle nörofibriler değişiklikler ile ilgili nörodejeneratif hastalıklarda görüldüğünden BOS'taki p-Tau/total Tau oranı CJD'ni diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt etmede bir belirteç olarak kullanılabilir (14). Ayrıca CJD'de total Tau protein artıştan çok söz edilmesine karşın, p-Tau proteininde artış olmadığı bildirilmiştir (2).

Bir çalışmada kesin CJD'lı hastalarda BOS'taki Tau protein yoğunlukları diğer hastalıkları olan iki ayrı kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksek (CJD'da Tau yoğunluğu: ort. 558 pg/ml, demansif hastalığı olmayanlarda ise Tau yoğunluğu ort. 296 pg/ml) bulunmuştur. CJD'nın laboratuvar tanısı için BOS'ta Tau protein düzeylerinin saptanmasının kullanışlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (15).

### Multipl Skleroz ve Tau Proteinleri

Multipl Skleroz (MS), demyelinizan hastalıklar için bir prototiptir. MS tanısında kullanılan ana BOS belirteçleri şunlardır:

- Ak maddede demyelinizasyonunun belirteci olarak, myelin basic protein (MBP),
- Nöronal hasarın belirteci olarak, nöron spesifik enolaz (NSE),
- Astroglial hasarın belirteci olarak S-100 proteini ve glial fibriler asidik protein (16).
- Aksonal hasarın belirteci olarak, 14-3-3 protein, nörofilament protein subunit light (NFL), Tau protein.

Başlangıçta sanıldığı gibi tersine aksonal hasarın MS lezyonlarında sık görülen bir bulgu olduğu ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarın nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, erken aksonal hasarın belirteçlerinin saptanmasının büyük bir önemi vardır.

Kontrollerle karşılaştırıldığında MS hastalarında BOS Tau düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (ortalama 249.6 ve 135 pg/ml,  $p<0.001$ ). Relapsing-Remitting ve progresif MS alt tiplerin her ikisinde de kontrollere göre belirgin artışın bulunması Tau proteinin MS hastalarında aktif dönemde aksonal etkilenebilirliği ve hayat boyunca aksonal hasarın saptanması için kullanılabilirliğini düşün-

dürmüştür (17).

Bir başka çalışmada, ilk atakta (n=9), ikinci atakta (n=7), dördüncü atakta (n=1) olan veya kronik progresif seyirli (n=3) MS hastalarında, BOS Tau protein yoğunluğunun kontrol grubuna göre farklı olmadığı, başlangıç yaşı ve hastalık süresiyle de ilişkili bulunmadığı ve sonuç olarak BOS Tau yoğunluğunun MS aktivitesi ölçmek için bir belirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir (18).

### Akut İnme ve Tau Proteini

Akut inmeli hastalarda BOS total Tau düzeyleri, 0-1. gün ölçülen taban düzeyleri olan % 140 ile karşılaştırıldığında, 2-3. günlerde % 179, 7-9. günlerde % 257 ve 3 hafta sonrasında % 425 artmış ve 3-5 ay sonra normal düzeylere dönmüştür. Bununla birlikte, BOS p-Tau'da belirgin değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, BOS'taki total Tau ve p-Tau düzeylerinin beyindeki farklı patogenetik süreçleri yansıttığı, total Tau'nun nöronal hasarın derecesini ve p-Tau'nun ise Tau'nun fosforilasyon durumunu ve böylece nörofibriler yumak formasyonunu yansıttığı görüşünü desteklemektedir (7).

### Kafa Travması ve Tau Proteini

Kafa travmasının temel bulgusu ve mortalite ile morbiditenin en sık nedeni olan, diffüz aksonal hasarı (DAI) görüntüleme yöntemleriyle saptamak neredeyse imkansızdır. Bir çalışmada Tau protein düzeyi, MS (0.014 ng/ml), normal basınçlı hidrosefali (saptanamaz düzeyde), herhangi bir başka nörolojik hastalığı olanlar (0.031 ng/ml) veya nörolojik olmayan hastalar (saptanamaz düzeyde) ile karşılaştırıldığında, kafa travması (ort. 1,519 ng/ml) olanlarda çok yüksek bulunmuştur. Kafa travmasında klinik iyileşme ile BOS Tau düzeyindeki azalma arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular BOS Tau düzeylerinin kafa travması ile ilişkili aksonal hasarın derecesini belirlemede ve nöroprotektif ajanların etkinliğini izlemede kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmada, hastaların klinik durumu ile BOS Tau düzeyleri arasında korelasyon olduğu, BOS Tau düzeylerinin kafa travmasının şiddeti ve hastanın prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olduğu, komalı hastalarda aksonal hasarı ölçmede Tau

düzeylerinin BT'den daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (19).

### Şizofreni ve Tau Proteini

Şizofreni hastaları ve normal bireyler karşılaştırıldığında BOS total Tau ve Threonine-181'de fosforillenmiş Tau protein düzeyleri arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Ancak, bu çalışmadaki sonuçlar, AH ile ilintili patolojisi olan şizofrenlerde bulunan Tau düzeyindeki artış gibi, ilerleyici nörodejeneratif bir patolojiyi dışlamamaktadır (20).

### Tau Proteini ve Diğer Hastalıklar

Depresyon, alkolik demans, progresif supranükleer felç gibi kronik nörolojik hastalıklarda BOS'ta total Tau protein yoğunlukları normal bulunmuştur (2).

Meningoensefalit ve serebral hemorajili hastalarda Tau düzeylerinin belirgin yükselmesi beyin parankim hasarını göstermiştir. Bakteriyel meninjitli hastalarda da eğer ensefalitik komplikasyonlar ortaya çıkmadıysa Tau düzeyleri normal bulunmuştur.

Guillain-Barre sendromlu hastalarda ise Tau düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (4).

### SONUÇ

Beyinde, aksonların mikrotübülüne bağlı olarak bulunan bir protein olan tau'nun, nöron yıkımına neden olan ilerleyici dejeneratif süreçlerde BOS'taki miktarının arttığı saptanmış ve yıkımın derecesini izlemek için bir belirteç olarak kullanılabilceği anlaşılmıştır. Ayrıca inme ya da travma gibi, akut oluşan ancak gecikmiş nöron yıkımı yaratan süreçlerin izlenmesinde de iyi bir belirteç olabileceğine ilişkin kanıtlar saptanmıştır.

Alzheimer Hastalığında BOS'da total tau miktarı artmaktadır. Ancak diğer tip demanslar dahil olmak üzere diğer dejeneratif hastalıklarda da artış olduğundan, AH ayırıcı tanısı için hiperfosforile izoformlarının artışının daha iyi bir belirteç olduğu anlaşılmıştır. Bu amaçla BOS toplam Tau'nun fosforile Tau'ya oranının kullanılması da önerilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Price DL: Aging of the Brain and Dementia of the Alzheimer Type. In: Principles of Neural Science, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors). Fourth ed., USA: McGraw-Hill Companies, 1151-1161, 2000.
2. Blennow K, Hampel H: CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2(10):605-13, 2003.
3. Ishiguro K, Ohno H, Arai H, Yamaguchi H, Urakami K, Park JM, Sato K, Kohno H, Imahori K: Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 270(2):91-4, 1999.
4. Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H: Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 300(2):95-8, 2001.
5. Hu YY, He SS, Wang X, Duan QH, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wang J: Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultra sensitive bioenzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol* 160(4):1269-78, 2002.
6. Hu Y, He S, Wang J: Diagnostic value of tau in cerebrospinal fluid in Alzheimer disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 81(22):1377-9, 2001.
7. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K: Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 297(3):187-90, 2001.
8. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM: Decreased b-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289(16):2094-13, 2003.
9. Schonknecht P, Pantel J, Hunt A, Volkman M, Buerger K, Hampel H, Schroder J: Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 339(2):172-4, 2003.
10. Leszek J, Malyszczak K, Janicka B, Kiejna A, Wiak A: Total tau in cerebrospinal fluid differentiates Alzheimer's disease from vascular dementia. *Med Sci Monit* 9(11):CR484-8, 2003.
11. Andersen C, Froelich Fabre S, Ostberg P, Lannfelt L, Wahlund L: Tau protein in cerebrospinal fluid from semantic dementia patients. *Neurosci Lett* 294(3):155-8, 2000.
12. Pametti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E, Huls-taert F; Phospho-Tau International Study Group: CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. *Phospho-Tau International Study Group. Neurol Sci* 22(1):77-8, 2001.
13. Molina JA, Benito-Leon J, Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Berbel A, Tallon-Barranco A, de Bustos F, Hernandez A: Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of non-demented Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 238(3):139-41, 1997.
14. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretschmar H, Vanmechelen E, Forstl H, Kurz A: Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 8(3):343-7, 2003.
15. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, Weber T, Kretschmar HA, Poser S: Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 225(3):210-2, 1997.
16. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z: Biochemical markers of damage of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 56:389-92, 2001.
17. Kapaki E, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Kilidireas K: Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 43(49):228-32, 2000.
18. Jimenez-Jimenez FJ, Zurdo JM, Hernandez A, Medina-Acebron S, de Bustos F, Barcenilla B, Sayed Y, Ayusa-Peralta L: Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 106(6):351-4, 2002.
19. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, Cohen JA, Rudick RA, Woo D: Quantification of axonal damage in traumatic brain injury. *Journal of Neurochemistry* 72 (2):741-50, 1999.
20. Schonknecht P, Hempel A, Hunt A, Seidl U, Volkman M, Pantel J, Schroder J: Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(2):100-2, 2003.