

I. Demenz: Medizinische Aspekte

Dietmar Rudolf Thal

1. Definition¹

Eine Demenz ist eine Erkrankung, die durch eine geistige Behinderung aufgrund einer erworbenen, organischen Hirnschädigung entstanden ist. Hierunter fallen Krankheitsbilder aller Altersgruppen und unterschiedlichster Ursachen.

2. Ursachen der Demenz²

Die häufigste Ursache einer Demenz ist eine neurodegenerative Erkrankung. Hier ist vor allem die Alzheimer Krankheit als häufigste Demenzursache zu nennen. Andere neurodegenerative Erkrankungen, die zu einer Demenz führen sind die frontotemporallobäre Degeneration (Gruppe von Erkrankungen, die durch das Symptombild der frontotemporalen Demenz gekennzeichnet ist), die Lewy-Körper Demenz (DLB; Übergang zur Parkinson-Krankheit ist fließend) oder die Demenz im Verlauf einer Huntington Erkrankung. Neben neurodegenerativen Erkrankungen können übertragbare Erkrankungen (Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD), subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE), HIV-Encephalitis, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), cerebrale Whipple Krankheit), autoimmun-getriggerte Encephalitiden (limbische Encephalitis), Gefäßkrankheiten (vaskuläre Demenz), post-traumatische Hirnschädigung (z. B. Dementia pugilistica (= Boxerdemenz)), Normaldruckhydrozephalus und Stoffwechselstörungen (cerebrale Zeroidlipofuszinose, Leukodystrophien, mitochondriale Encephalopathie mit Laktatacidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden

¹ Vgl. American Psychiatric Association 1994.

² Vgl. Thal 2012: 193–208; Jessen et al. 2018: 654; Graham / Lantos 1997.

(MELAS), Schilddrüsenunterfunktion, Wilson Krankheit) ebenfalls zu einer Demenz führen.

Hiervon sind die behandelbaren Demenzformen hervorzuheben, die zwar sehr selten vorkommen, aber unbedingt erkannt werden sollten. Die Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) ist durch Hormongabe behandelbar. Den Normaldruckhydrozephalus kann man mit Anlage eines so genannten *Shunts* (eines Abflusses des sich aufstauenden Hirnkammerwassers) behandeln. Die limbische Enzephalitis ist immunsuppressiv behandelbar bzw. bei Assoziation mit einem Tumor durch Behandlung des Tumors. Auch die Kupferstoffwechselstörung bei der Wilson Erkrankung lässt sich behandeln. Durch Masernimpfung kann der SSPE vorgebeugt werden. Durch adäquate Behandlung der Grundkrankheit sind eine HIV-Enzephalitis und eine zerebrale Manifestation einer Whipple'schen Krankheit zu begegnen. Einer vaskulären Demenz kann durch Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren präventiv entgegengewirkt werden, so dass das Erkrankungsrisiko gemindert wird. Da neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere die Alzheimer Krankheit, den größten Teil der Demenzen ausmachen, werde ich im Folgenden hierauf fokussieren.

3. Symptome³

Eine Demenz äußert sich häufig durch einen schleichenden Beginn mit Defiziten entweder der Gedächtnisfunktion, Sprache, praktischer Fähigkeiten, Aufmerksamkeit oder der örtlichen Orientierung. Da es sich hier erst um sehr subtile Veränderungen handelt, wird eine Demenz häufig erst nach Entwicklung deutlicherer Symptome auf den o. g. Funktionsfeldern erkannt. Darüber hinaus können auch Verhaltensveränderungen auftreten wie z. B. ein erhöhtes Aggressionspotential, Distanzminderung, Persönlichkeitsveränderungen, vermindertes Einsichtsvermögen oder Depression. Derartige Symptome finden sich vor allem bei Erkrankten mit einer frontotemporalen Demenz, können aber auch bei anderen Demenzen auftreten oder bei Mischbildern (Mischdemenz) aus verschiedenen Demenzformen, z. B. Alzheimer Krankheit und frontotemporal oder vaskulären Demenz. Darüber hinaus werden auch visuelle Halluzinationen

³ Vgl. Jessen et al. 2018: 654.

bei Erkrankten mit einer Lewy-Körper Demenz oder einer posterioren kortikalen Atrophie (Variante der Alzheimer Krankheit) beschrieben.

Der Verlauf kann dabei bereits Hinweise auf die Ursache der Demenz geben. So beginnt die Alzheimer Krankheit unmerklich mit sehr leichten Einschränkungen der Aufmerksamkeit oder Gedächtnisfunktion und benötigt 2–15 Jahre bevor sich ein Vollbild der Demenz entwickelt. CJD dagegen kann binnen eines Jahres von initialen Symptomen bis zum Endstadium übergehen. Im Gegensatz zu kontinuierlicher Symptomverschlechterung bei degenerativen Demenzen zeigt die vaskuläre Demenz häufig eine schrittweise Verschlechterung mit deutlich erkennbaren Verschlechterungsschritten, wie sie durch Infarkte/Mikroinfarkte verursacht werden können.

Der Schweregrad der Demenz kann mittels unterschiedlicher Scores und Tests erhoben werden. Am gebräuchlichsten ist der *Mini Mental State Examination* (MMSE) Test. Dieser Test besteht aus 30 Fragen und testet Kurzzeitgedächtnis, Orientierung zu Zeit und Ort, Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und Sprachverständnis.⁴ Darüber hinaus wird der *Clinical Dementia Rating Score* (CDR-Score) in zahlreichen Studien zur Einschätzung des Demenzstatus gebraucht. Für die Ermittlung des CDR-Scores wird anhand fremdanamnestischer Daten (Bericht von Angehörigen, Krankenblattanalyse etc.) bestimmt, inwieweit Gedächtnisfunktion, Orientierung zu Ort, Zeit und Person, Urteils- und Problemlösungsvermögen, gesellschaftliche Aktivitäten, Heimaktivitäten, Hobbies und Körperpflege objektiv beeinträchtigt sind.⁵ Der hier beschriebene klassische CDR-Score wurde für die Alzheimer Demenz entwickelt. Eine Modifikation für die frontotemporale Demenz berücksichtigt Sprachfertigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten.⁶

4. Funktionelle Anatomie des Gehirns⁷

Um begreifen zu können, wie die unter 2. aufgeführten Erkrankungen durch die mit ihnen einhergehenden Veränderungen zu den unter 3. aufgeführten Symptomen führen, ist es nötig, die Funktionsweise des Gehirns in Grundzügen zu verstehen.

⁴ Vgl. Folstein et al. 1975: 189–198.

⁵ Vgl. Morris 1993: 2412–2414.

⁶ Vgl. Knopman et al. 2008: 2957–2968.

⁷ Vgl. Kandel et al. 2000; Paxinos / Mai 2003; Graham / Lantos 1997.

Das Gehirn besteht aus Nervenzellen, zentralnervösen Stütz- und Versorgungszellen (Gliazellen), immunkompetenten Zellen (Mikroglia) und Blutgefäßen. Die Nervenzellen werden durch Gliazellen ernährt, die wiederum in Kontakt mit den Blutgefäßen stehen, um Sauerstoff und Nährstoffe aufnehmen zu können. Eine Störung der Durchblutung, wie sie bei Hirninfarkten und der vaskulären Demenz auftritt, kann somit Nervenzellen ebenso schädigen wie Veränderungen an den Gliazellen, z. B. durch Proteinaggregate bei Formen der frontotemporalen Demenz (z. B. progressive supranukleäre Paralyse, kortikobasale Degeneration). D. h. Ursache für die Degeneration und letztlich den Tod einer Nervenzelle kann neben einer primären Nervenzellschädigung auch eine indirekte Alteration durch Störung der Blutversorgung oder Gliazellfunktion sein.

Nervenzellen im Gehirn stehen mit zahlreichen anderen Nervenzellen über Synapsen in Verbindung. Synapsen sind Kommunikationspunkte zwischen zwei Nervenzellen. Eine Nervenzelle gibt hier Botenstoffe ab, die von der zweiten Nervenzelle über Rezeptoren erkannt werden und je nach Botenstoff und Stärke des Signals zu elektrischen Potentialveränderungen in den Information-aufnehmenden Fortsätzen der Nervenzellen, den Dendriten, führen. Eine Nervenzelle hat zumeist mehrere Dendriten, die von zahlreichen Synapsen übersät sind. Alle die durch die Synapsen hervorgerufenen Potentialveränderungen werden im Zellkörper der Nervenzelle verrechnet. Abhängig vom Ergebnis dieser Verrechnung wird die Nervenzelle erregt oder nicht. Bei Erregung wird ein Aktionspotential in einem speziell dafür vorgesehenen Ausläufer der Nervenzelle, dem Axon, gebildet, was dazu führt, dass diese Nervenzelle nun selbst Botenstoffe freisetzt. Bei Verlust/Degeneration von Dendriten oder Synapsen wird die Komplexität der funktionellen Nervenzellnetzwerke vermindert.

Nerven- und Gliazellen sind in unserem Gehirn in umschriebenen Gehirnbereichen lokalisiert. Die Nervenzellkörper finden sich in der grauen Substanz, d. h. in der Hirnrinde (= Kortex) und in Kerngebieten unterhalb der Hirnrinde (= subkortikale Kerngebiete) sowie im Rückenmark. Im Kortex unterscheidet man darüber hinaus den beim Menschen hochentwickelten Neokortex von Rindenarealen, die bei niederen Säugetieren in der Regel vergleichbar gut ausgebildet sind wie beim Menschen. Die letzteren bezeichnet man als Allokokortex. Hierzu gehören Strukturen, die als Hippocampus und entorhinaler Kortex bezeichnet werden und für die Gedächtnisbildung essentiell

sind. Die axonalen Fortsätze der Nervenzellen bilden die weiße Substanz.

Um ein geordnetes Funktionieren unseres Körpers zu garantieren, müssen die unterschiedlichsten Funktionen vom Gehirn gesteuert werden. Hierfür gibt es Steuerungszentren für diese Funktionen und ausführende Nervenzellen, die Befehle an die Endorgane weitergeben. So erhalten die motorischen Nervenzellen im Rückenmark, die den Befehl zur Muskelbewegung geben, ihre Befehle vom primären motorischen Kortex im Gehirn und werden durch Einflüsse des Kleinhirns und anderer extrapyramidal-motorischer Zentren modifiziert. Bei einer Störung im primären Kortex können bestimmte Bewegungen, z. B. den großen Zeh strecken, nicht mehr ausgeführt werden, wie z. B. bei einem sehr kleinen Schlaganfall mit motorischer Störung. Komplexere Bewegungen, z. B. das Laufen, benötigen sekundäre und tertiäre Zentren für die entsprechende Funktion.

Diese primären, sekundären und tertiären Zentren im Gehirn sind in gut lokalisierten Arealen der Hirnrinden bei allen Menschen in ähnlicher Weise organisiert. Dabei handelt es sich um lokale, funktionelle Netzwerke von Nervenzellen. Infarkte in solchen Hirnregionen führen zu entsprechenden Funktionsverlusten.

Im Rückenmark und in Kerngebieten des Hirnstamms liegen die Nervenzellen, die die Muskeln und vegetativen Strukturen unseres Körpers in Aktion setzen. Die primäre Information über Sensibilitäts-, Bewegungs-, Stellungs- und Schmerzwahrnehmung werden durch periphere Nervenzellen in den Spinal- und Hirnnervenganglien aufgenommen und an zentralnervöse Neurone weitergegeben. Visuelle und akustische Reize erreichen primär das Mittelhirn und den Thalamus. Die primären Informationen werden in der Regel über Zwischenstationen im Thalamus an die Hirnrinde weitergegeben. Erst erhalten primäre Rindenfelder weitestgehend unbearbeitete Informationen, die in sekundären und tertiären Rindenfeldern interpretiert werden. Zum Abgleich mit früher gespeicherten Informationen gelangen neue Informationen aus der Rinde über die entorhinale Rinde in den Hippocampus, wo diese mit dem Istzustand abgeglichen werden und auch in das Kurzzeitgedächtnis und später eventuell in das Langzeitgedächtnis übertragen werden können. Z. B. gibt es Gitter- und Ortszellen im Hippocampus bzw. der entorhinalen Rinde, die es uns ermöglichen, unsere Position in einem Raum zu identifizieren

(Ortszellen) und uns hieran zu orientieren,⁸ wenn wir uns bewegen (Gitterzellen). Wenn diese Zellen zerstört sind, wird uns z. B. ein uns eigentlich bekannter Ort, wie z. B. unser eigenes Haus, immer wieder als neu und unbekannt, also als fremd vorkommen.

In ähnlicher Weise ist auch das motorische Handeln organisiert. In tertiären Rindenfeldern wird ein Bewegungsplan generiert, der via sekundär und primär motorischer Rindenfelder sowie untergeordneter Modifikation durch das Kleinhirn und andere Kerngebiete von den motorischen Nervenzellen im Rückenmark und Hirnstamm ausgeführt wird. Z. B. Worte werden im Broca-Sprachzentrum als »Kurzprogramm/App« abgerufen und so an die sekundär und primär motorische Rinde weitergegeben. Patientinnen und Patienten mit einer Störung in diesem Hirnrindenbereich können Worte nicht mehr flüssig aussprechen, da die sekundäre und primäre Rinde bei Fehlen des entsprechenden »Kurzprogrammes« nur auf »Umwegen« die zur Aussprache der entsprechenden Worte nötigen Befehle erhält.

5. Plastizität des Gehirns bei Untergang von Nervenzellen

Der Aufbau des Gehirns mit spezifischen Funktionszentren führt dazu, dass bei Nervenzelluntergang in spezifischen Hirnregionen umschriebene Funktionsdefizite auftreten. Im Prinzip verfügt das Gehirn über die Möglichkeit, dass nicht-geschädigte Hirnbereiche ausgefallene Funktionen übernehmen können. So können neurologische Defizite, die durch einen Schlaganfall bedingt sind, ganz oder teilweise im Laufe der Zeit kompensiert werden, abhängig von der Größe des untergegangenen Hirnareals und dessen funktioneller Bedeutung. Dieses Phänomen beruht auf der Plastizität des Gehirns, d. h. der Fähigkeit von Nervenzellen, einmal geknüpfte Verbindungen aufzulösen und neue einzugehen. D. h. Synapsen, die nicht mehr gebraucht werden, werden abgebaut. Dafür entstehen neue. Diese Plastizität soll beim Lernen und der Gedächtnisbildung eine Rolle spielen. Trotz der Fähigkeit des Gehirns, ausgefallene Funktionen durch Umbau der Verschaltungen noch vorhandener Nervenzellen zu kompensieren, können aber einmal abgestorbene Nervenzellen nicht mehr ersetzt werden. Hier bleibt lediglich zentralnervöses Narbengewebe übrig. D. h. die Fähigkeit des Gehirns zur Funktionsübernahme

⁸ Vgl. Hartley et al. 2014: 20120510; Moser et al. 2017: 1448–1464.

untergegangener Nervenzellen durch andere hängt auch entscheidend von der Verfügbarkeit nicht untergegangener Nervenzellen ab. Wenn keine Nervenzellen mehr da sind, die Funktionen übernehmen können, bleibt die Gehirnfunktion somit unumkehrbar geschädigt.

6. Pathologie der Alzheimer Krankheit⁹

Die funktionellen Ausfälle bei Alzheimer Erkrankten gehen mit einem massiven Untergang von Nervenzellen und Synapsen (Nervenzellverknüpfungen) einher. Am besten kann man das Ausmaß des Nervenzelluntergangs im Gehirn von Alzheimer Erkrankten abschätzen, indem man das Gewicht des Gehirns von Alzheimer Erkrankten von ca. 800–1000 g mit dem von neurologisch gesunden Personen (1200–1500 g) vergleicht. Es fehlen Alzheimer Erkrankten dem zufolge mindestens 200–400 g Hirnmasse, was aufgrund der Tatsache, dass untergegangene Nervenzellen vom Gehirn nicht mehr ersetzt werden können, unumkehrbar ist.

6.1 Alzheimer-typische neuropathologische Veränderungen

Der Verlust von Nervenzellen und der Synapsendichte ist allen neurodegenerativen Demenzerkrankungen gemeinsam. Spezifische Veränderungen, die die Alzheimer Krankheit definieren sind Alzheimer'sche Neurofibrillenveränderungen und senile Plaques.¹⁰ Neben diesen beiden bereits bei der Erstbeschreibung der Erkrankung evidenten Veränderungen sind weitere Veränderungen im Gehirn von Alzheimer Erkrankten zu finden. Dabei kann es sich um weitere altersabhängige Veränderungen handeln, die zu anderen Erkrankungen führen (Lewy-Körper (Morbus Parkinson) oder Ablagerungen von *transactive response DNA-binding protein* TDP-43 (limbisch-prädominante altersabhängige TDP-43 Enzephalopathie = LATE)).¹¹ Andere Veränderungen machen wahrscheinlich ein Teil der Alzheimer Krankheit aus, wie die cerebrale Amyloidangiopathie (CAA) oder

⁹ Vgl. Thal 2012: 193–208; Jessen et al. 2018: 654.

¹⁰ Vgl. Alzheimer 1907: 146–148.

¹¹ Vgl. Toledo et al. 2016: 393–409; Nelson et al. 2019: 1503–1527.

die granulovakuoläre Degeneration (GVD).¹² Diese Veränderungen werden im Folgenden definiert.

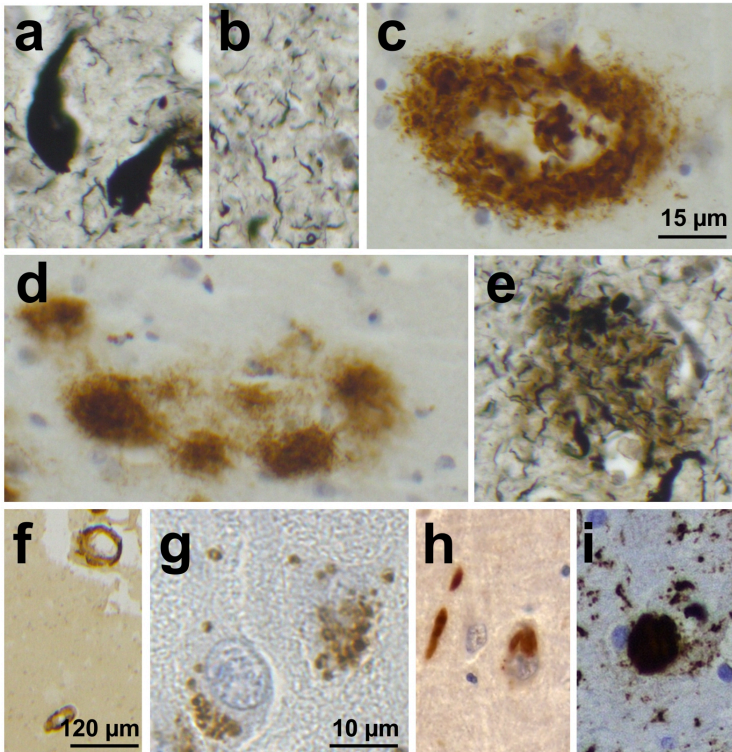
6.1.1 Alzheimer'sche Neurofibrillenveränderungen (neurofibrillary tangles)

Fibrilläre Aggregate von abnorm phosphoryliertem τ -Protein in Nervenzellen (Abb. 1a). Hierbei sammelt sich zunächst abnorm phosphoryliertes τ -Protein in Zellkörper und Dendriten von Nervenzellen (*pretangles*), das sich in einem zweiten Schritt zu fibrillären Aggregaten, den eigentlichen Neurofibrillenveränderungen, zusammenlagert. Diese fibrillären Veränderungen findet man auch in Nervenzellfortsätzen als Neuropilfäden (Abb. 1b). Dieser Prozess führt über 5–10 Jahre zum Absterben der Nervenzellen, so dass nur noch die Fibrillenaggregate als *ghost tangles* übrig bleiben.¹³

¹² Vgl. Thal et al. 2008: 599–609; Thal et al. 2011: 577–589.

¹³ Vgl. Morsch et al. 1999: 188–197.

Abb. 1: Charakteristische morphologische Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit



a: Alzheimer'sche Neurofibrillenveränderung; Gallyas-Versilberung. **b:** Neuropilfäden; Gallyas-Versilberung. **c:** Klassischer Amyloidplaque mit Amyloidkern; anti-A β Immunhistochemie. **d:** Diffuse Amyloidplaques; anti-A β Immunhistochemie. **e:** Neuritischer Plaque mit Amyloidablagerungen (braun) und dystrophen Neuriten, die Neurofibrillen (schwarz) aufweisen; anti-A β Immunhistochemie (braun) + Gallyas-Versilberung (schwarz). **f:** Cerebrale Amyloidangiopathie (CAA); anti-A β Immunhistochemie. **g:** Granulovakuoläre Degeneration; anti-pMLKL Immunhistochemie. **h:** Neuronale cytoplasmatische TDP-43 Einschlüsse; anti-pTDP-43 Immunhistochemie. **i:** Lewy-Körper; anti- α -Synuklein Immunhistochemie. Maßstab-Balken in **c** steht für **a–e**, **h**, **i**. Bei Abweichungen sind separate Maßstab-Balken angegeben. ©Dietmar Thal, Abdruck mit Genehmigung.

6.1.2 *Senile Plaques*

Pathologische Eiweißverklumpungen (Amyloid) außerhalb von Zellen (extrazellulär), deren Hauptkomponente das Amyloid- β -Protein (A β) ist (Abb. 1c–e). Die Amyloidablagerungen besitzen zumeist eine rundliche Struktur, z. T. mit einem Kern aus dichtem Amyloid, das auch Amyloid-typische Färbeeigenschaften besitzt (Abb. 1c). Man unterscheidet zwischen mannigfachen Formen von Plaques mit und ohne Amyloidkern (Abb. 1c, d), die z. T. charakteristische Muster in bestimmten anatomischen Hirnregionen zeigen, wobei die pathologische Wertigkeit der Ablagerungen nicht variiert. Die einzige Ausnahme hiervon ist der neuritische Plaque, der zusätzlich zu Amyloidablagerungen noch τ -positive Neuritenveränderungen aufweist (Abb. 1e). Diese Plaqueform findet man als Folgeschritt nach Einsetzen des Entstehens von senilen Plaques ohne neuritische Veränderungen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass A β -Ablagerungen zu dendritischen Veränderungen führen und die Bildung von τ -Pathologie, d. h. Neurofibrillenveränderungen bei entsprechender Prädisposition begünstigen.¹⁴ Darüber hinaus können Amyloidaggregate die Bildung solcher Aggregate in einem noch nicht betroffenen Gehirn auslösen, sofern auch hierfür eine Prädisposition vorliegt.¹⁵ Im Mausmodell bedeutet diese Prädisposition, dass z. B. für das Induzieren von A β -Ablagerungen nicht aggregiertes A β vorhanden sein muss, d. h. durch genetische Modifikation der Tiere verstärkt produziert wird. Für die Stimulierung von τ -Pathologie gilt das analog für die Produktion von τ -Protein.

6.1.3 *Cerebrale Amyloidangiopathie (CAA)*

Eiweißverklumpungen in den Wänden von Blutgefäßen des Gehirns und der weichen Hirnhäute, deren Hauptbestandteil dasselbe A β -Protein ist, das auch in den senilen Plaques vorkommt (Abb. 1f). Alle Gefäßtypen (Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen) können vaskuläre A β -Ablagerungen aufweisen, wobei Arterien und Arteriolen normalerweise stärker befallen werden als venöse Gefäße. Kapillaren zeigen nur in einem Teil der Alzheimer Fälle eine CAA.

¹⁴ Vgl. Gotz et al. 2001: 529–534; Capetillo-Zarate et al. 2006: 2992–3005.

¹⁵ Vgl. Meyer-Luehmann et al. 2006: 1781–1784; Gotz et al. 2001: 529–534.

Der Schweregrad der CAA steigt mit zunehmendem Schweregrad der Alzheimer-Pathologie.¹⁶ Ein Zusammenhang zwischen CAA und Entstehung seniler Plaques konnte in Mausmodellen gezeigt werden. Hier war es möglich, CAA durch neuronale Produktion von A β einhergehend mit Plauepathologie zu induzieren.¹⁷ Diese A β -assoziierte Form der CAA wird als sporadische CAA gefunden oder durch Mutation im Amyloidvorläuferprotein, Presenilin 1 oder 2 verursacht. Auf der anderen Seite können auch andere amyloidogene Eiweiße (z. B. Transthyretin, Gelsolin, Cystatin C) eine CAA, unabhängig von der Alzheimer Krankheit, verursachen.¹⁸

6.1.4 Granulovakuoläre Degeneration (GVD)

Ansammlung von Vakuolen, die lichtmikroskopisch erkennbare Granula besitzen, bestehend aus Ansammlungen unterschiedlichster, zumeist phosphorylierter Proteine im Zellkörper von Nervenzellen (Abb. 1g). Durch Untersuchung in Zellkulturexperimenten und transgenen Mausmodellen ist deutlich, dass τ -Fibrillen, wie sie in Neurofibrillenveränderungen vorkommen, GVD induzieren können.¹⁹ Amyloid kann das nicht. Unter den Eiweißen, die in den Granula bei GVD zu finden sind, sind auch Eiweiße, die den Zelltod einleiten können. Interessanterweise korreliert auch der regionale Nervenzellverlust gut mit der Präsenz der GVD bei der Alzheimer Krankheit.²⁰ Auch wenn GVD nicht nur bei Fällen mit Alzheimer Krankheit zu finden ist, korreliert die Ausbreitung der GVD-Veränderungen über das Gehirn gut mit der der Alzheimer-typischen Veränderungen (Neurofibrillenveränderungen und Plaques).²¹

6.1.5 TDP-43 Proteinablagerungen

Neben τ und A β findet man Ablagerungen des TDP-43 Proteins im Zellkörper und Dendriten von kortikalen Nervenzellen von Alzhei-

¹⁶ Vgl. Thal et al. 2003: 1287–1301.

¹⁷ Vgl. Calhoun et al. 1999: 14088–14093.

¹⁸ Vgl. Thal et al. 2008: 599–609.

¹⁹ Vgl. Wiersma et al. 2019: 943–970; Kohler et al. 2014: 169–179.

²⁰ Vgl. Koper et al. 2020: 463–484.

²¹ Vgl. Thal et al. 2011: 577–589.

mer Erkrankten (Abb. 1h). TDP-43 Ablagerungen finden sich auch bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der Frontotemporalen Degeneration und sind hier charakteristisch für die jeweiligen Erkrankungen.²² Ob TDP-43 Aggregate bei der Alzheimer Krankheit Teil dieser Erkrankung ausmachen oder eine eigenständige limbisch-prädominante altersabhängige TDP-43 Encephalopathie (LATE) darstellen, wird derzeit kontrovers diskutiert.²³

6.1.6 Lewy-Körper

Kugelförmige Eiweißaggregate im Zellleib von Nervenzellen, bestehend aus Aggregaten des α -Synuklein Proteins (Abb. 1i). Diese Einschlüsse sind typisch für die Parkinson Krankheit und die Demenz mit Lewy-Körpern, kommen aber auch in einer signifikanten Anzahl von Alzheimer Erkrankten vermutlich als Co-Pathologie vor.²⁴

6.2 Pathologische Stadien der Alzheimer Krankheit und deren Relevanz

Im Verlauf der Alzheimer Krankheit werden die unterschiedlichen Bereiche des Gehirns in einer immer gleichbleibenden Abfolge von den jeweiligen Veränderungen befallen, wobei die Regionen und Abfolgen zwischen den unterschiedlichen Pathologien deutlich variieren.

6.2.1 Stadien der Alzheimer'schen Neurofibrillenpathologie (Braak-Stadien)

Alzheimer'sche Neurofibrillenveränderungen entwickeln sich nicht in allen Hirngebieten gleichzeitig. Vielmehr beginnt der Prozess der Akkumulation von abnorm phosphoryliertem τ -Protein in wenigen Nervenzellen im Hirnstamm und basalen Vorderhirn, die bestimmten Kerngebieten zuzuordnen sind (Locus coeruleus, Raphe Kerne, Nucleus basalis Meynert), und in der Regio transentorhinalis (Sta-

²² Vgl. Neumann et al. 2006: 130–133.

²³ Vgl. Nelson et al. 2019: 1503–1527; Josephs et al. 2019: e47.

²⁴ Vgl. Toledo et al. 2016: 393–409.

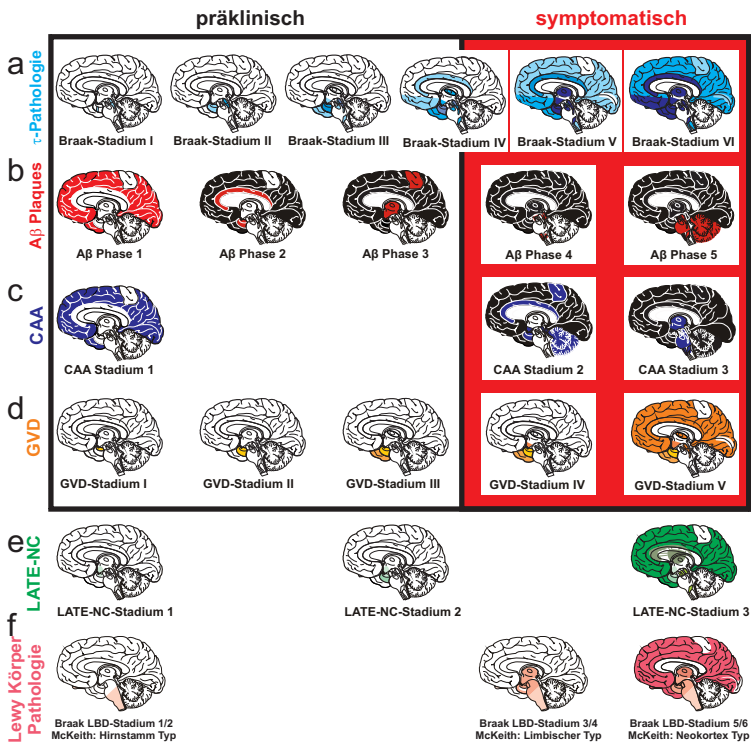
dium I). Von hier aus breiten sich die Neurofibrillenveränderungen Schritt für Schritt weiter aus, zunächst auf die Regio entorhinalis (Stadium II), auf den Hippocampus und die basale temporale Hirnrinde (Stadium III), dann den gesamten Temporallappen (Stadium IV), weitere Rindenbereiche mit Ausnahme primärer Rindengebiete (Stadium V), welche in Stadium VI dann auch befallen werden (Abb. 2a). Nach den Erstbeschreibern Heiko und Eva Braak werden diese Stadien heute als Braak-Stadien bezeichnet.²⁵

Klinische Symptome einer Demenz findet man bei Erkrankten mit Braak-Stadien IV–VI, während die ersten Stadien (I–III) praktisch keine Symptome verursachen. Dass die ersten Stadien keine Symptome bedingen, kann zum einen daran liegen, dass die verursachten Nervenzelluntergänge nicht gravierend genug für die Auslösung von Symptomen sind, oder dass zum anderen eine ausreichende Kompensation durch noch gesunde Nervenzellen im Rahmen der Plastizität des Gehirns möglich ist. Bei bevorzugtem Befall von entorhinalem Kortex und Hippocampus wird zunächst deren Funktion beim Kurzzeitgedächtnis gestört, während später wohl auch Orts- und Gitterzellen, die hier lokalisiert sind, so stark untergehen, dass die Orientierung dadurch beeinträchtigt wird. Beim Übergang in Stadium V, in dem sekundäre und tertiäre Rindenfelder in Mitleidenschaft gezogen werden, sind auch ein Verlust des Wortverständnisses sowie der verständlichen Kommunikation zu erwarten, ebenso wie der Verlust von Fertigkeiten (Apraxie). Das Spektrum der Ausfälle kann hier deutlich bei Erkrankten variieren, wahrscheinlich je nach dem Befallsmuster. Das hat zur Beschreibung klinischer Varianten der Alzheimer Krankheit geführt.²⁶

²⁵ Vgl. Braak / Braak 1991: 239–259; Braak et al. 2011: 960–969.

²⁶ Vgl. Murray et al. 2011: 785–796.

Abb. 2: Ausbreitungsmuster der verschiedenen pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit



a: Die Ausbreitung der Neurofibrillenveränderungen folgt den Braak-Stadien. **b:** Die Ausbreitung der Amyloidplaques wird durch die Amyloid-Phasen beschrieben. **c:** Die cerebrale Amyloidangiopathie breitet sich in drei unterscheidbaren Stadien über das Gehirn aus. **d:** Die mit dem Zelltodmechanismus Nekroptose-assoziierte granulovakuoläre Degeneration (GVD) breitet sich in fünf unterscheidbaren Stadien über das Gehirn aus. **e, f:** Nicht direkt mit der Alzheimer Krankheit assoziiert, aber im Gehirn älterer, demenziell erkrankter Personen häufig zu findende TDP-43-Pathologie (**e**) und Parkinson-assoziierte Lewy-Körper (**f**) zeigen ebenfalls anatomische Hierarchien, in welchen die jeweiligen Hirnregionen in den Krankheitsverlauf einbezogen werden. Bei der Lewy-Körper-Pathologie werden hierbei zwei Stadiensysteme in der wissenschaftlichen Literatur gebraucht: die

Braak LBD (Lewy body disease) -Stadien²⁷ und die McKeith-Typen (Hirnstamm, limbischer und Neokortextyp).²⁸ ©Dietmar Thal, Abdruck mit Genehmigung.

6.2.2 Phasen der Ausbreitung seniler Plaques (A β -Phasen)

Auch die Ablagerung von A β in senilen Plaques folgt einer immer gleichbleibenden Sequenz, in der die Hirnregionen nacheinander befallen werden. Im Gegensatz zu der τ -Pathologie, die die primären, sekundären und tertiären Rindenfelder des Neokortex erst im Endstadium involviert, sind senile Plaques im Neokortex bereits in Phase 1 zu sehen, während der Rest des Gehirns frei von Amyloidplaques ist. Als nächstes treten senile Plaques im Allokortex auf (Phase 2), gefolgt von subkortikalen Kerngebieten mit Namen Striatum, Thalamus und Hypothalamus (Phase 3), worauf Hirnstammkerngebiete im Mittelhirn und der Medulla oblongata (Phase 4), in der Brücke und auch schließlich das Kleinhirn Plaques aufweisen (Phase 5) (Abb. 2b).²⁹

Symptomatische Alzheimer Erkrankte zeigen Phase 4 oder 5 Plaquemuster. Die A β -Phasen 1–3 findet man, wie auch die Braak-Stadien I–III, in der Regel bei kognitiv normalen Individuen. Die Ablagerung von Plaques im Neokortex scheint somit per se keine nicht zu kompensierenden Folgen zu haben. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass transgene Mausmodelle, die Plaquepathologie aufgrund einer alleinigen Überproduktion von A β aufweisen, keine τ -Pathologie haben. In vielen von diesen Mausmodellen ist kein Nervenzellverlust zu erkennen, während einzelne Mauslinien einen Nervenzellverlust ohne τ -Pathologie zeigen.³⁰

6.2.3 Stadien der Ausbreitung der CAA

Bei der CAA wird wie bei der Entstehung von senilen Plaques dasselbe A β -Protein abgelagert. Somit ist es nicht verwunderlich, dass auch CAA-affizierte Blutgefäße zuerst in leptomeningealen und neokortikalen Gefäßen zu finden sind (CAA Stadium 1), bevor allokortikale Gefäße und Kleinhirngefäße befallen werden (CAA Stadium 2).

²⁷ Vgl. Braak et al. 2003: 197–211.

²⁸ Vgl. McKeith et al. 2005: 1863–1872.

²⁹ Vgl. Thal et al. 2002: 1791–1800.

³⁰ Vgl. Calhoun et al. 1998: 755–756.

Zuletzt werden Blutgefäße subkortikaler Kerngebiete und der weißen Substanz bei der CAA involviert (CAA Stadium 3) (Abb. 2c).

In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass 80–100 % aller Alzheimer Erkrankten parallel eine CAA entwickeln, meist mit CAA Stadium 2 oder 3. Auch korreliert die Entwicklung der CAA-Stadien sehr gut mit der der A β -Phasen.³¹

Bei Beteiligung von Kapillaren am Krankheitsprozess der CAA kann dies zu Durchblutungsstörungen führen, die das Auftreten von mikroskopisch kleinen Infarkten (= Mikroinfarkten) im Hippocampus begünstigen, was wiederum zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung von Erkrankten führen kann.³²

6.2.4 Stadien der GVD-Ausbreitung

GVD findet man zuerst in der Hippocampusregion im CA1 Sektor und im Subiculum (Stadium 1). Von hier aus breitet sich die GVD auf den Hippocampussektor CA4 und in den entorhinalen Kortex aus (Stadium 2), worauf temporaler Neokortex (Stadium 3), Hypothalamus und/oder Amygdala (Stadium 4), und schließlich der frontale und parietale Neokortex befallen werden (Stadium 5). In diesem Stadium findet man auch in diversen Hirnstammkernen GVD. Das Stadium der GVD korreliert gut mit den Braak-Stadien und den A β -Phasen (Abb. 2d).³³ Darüber hinaus korreliert das lokale Auftreten der GVD auch mit dem Verlust an Nervenzellen vor Ort.³⁴

Auch die TDP-43 und Lewy-Körper-Pathologie, die häufig bei Alzheimer Erkrankten im Rahmen einer neuropathologischen Untersuchung des Gehirns als nicht-Alzheimer-gebundene Pathologien gefunden werden, zeigen stadienhafte Ausbreitungsmuster.

6.2.5 Stadien der neuropathologischen Veränderungen bei LATE (LATE-NC)

Hier wird das vereinfachte Stadiensystem für LATE-NC von Nelson et al. wiedergegeben, das auf einem komplexeren Stadiensystem

³¹ Vgl. Thal et al. 2003: 1287–1301; ders. et al. 2008: 1848–1862.

³² Vgl. Hecht et al. 2018: 681–694.

³³ Vgl. Thal et al. 2011: 577–589.

³⁴ Vgl. Koper et al. 2020: 463–484.

von Josephs et al. beruht,³⁵ welches primär etabliert wurde, um TDP-43-Pathologie bei Alzheimer Erkrankten zu klassifizieren.

LATE-NC Stadium 1 entspricht ersten neuronalen Einschlüssen im Zellkörper von Nervenzellen der Amygdala. Sobald der Prozess auf den Hippocampus und andere limbische Regionen sowie basale Kortexregionen übergreift, ist LATE-NC Stadium 2 erreicht, während das dritte und finale Stadium durch Einschlüsse in Nervenzellen der frontalen Hirnrinde charakterisiert ist (Abb 2e).³⁶

6.2.6 Stadien/Klassifikation der Lewy-Körper Einschlüsse

Für die Klassifikation verschiedener Stadien der Lewy-Körper Erkrankung existieren mehrere Stadiensysteme, von denen die von McKeith et al.³⁷ und Braak et al.³⁸ am häufigsten verwendet werden. Dabei wird grob zwischen einer auf den Hirnstamm beschränkten Ausbreitung (Stadien 1–3 nach Braak; Hirnstammtyp nach McKeith), einem Übergreifen auf Amygdala und Hippocampus (Stadium 4 nach Braak; Limbischer Typ nach McKeith), und einem über viele Hirnregionen verteilten, den Neokortex involvierenden Verteilungsmuster (Stadien 5–6 nach Braak; Neokortextyp nach McKeith) unterschieden (Abb. 2f).

7. Korrelation der neuropathologischen Stadien mit dem Auftreten klinischer Symptome / Identifikation präklinischer (asymptomatischer) Frühstadien der Alzheimer Krankheit

Generell finden sich bei Patientinnen und Patienten, die Symptome der Alzheimer Krankheit zeigen, fortgeschrittene Stadien der entsprechenden Alzheimer-assoziierten Pathologien, d. h. Braak-Stadien IV–VI, Aβ-Phasen 4–5, CAA-Stadien 2–3 und GVD-Stadien 3–5 (Abb. 3a–d). Während die Amyloid-Phasen bei Eintreten in das symptomatische Stadium der Alzheimer Demenz praktisch schon ihr

³⁵ Vgl. Josephs et al. 2016: 571–585; Nelson et al. 2019: 1503–1527.

³⁶ Vgl. Nelson et al. 2019: 1503–1527.

³⁷ Vgl. McKeith et al. 2005: 1863–1872.

³⁸ Vgl. Braak et al. 2003: 197–211.

Maximum erreicht haben, zeigt die τ - und GVD-Pathologie einen weiteren Anstieg mit zunehmendem Schweregrad der Demenz. Da in Tierexperimenten mit transgenen Mäusen und mittels Markierung von Plaques und Neurofibrillenveränderungen durch radioaktiv markierte Liganden, die mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beim Menschen detektiert werden können, die Existenz von Frühstadien der Alzheimer Krankheit und deren Weiterentwicklung zum symptomatischen Stadium dokumentiert werden konnte,³⁹ gehen wir heute davon aus, dass das Vorhandensein von Plaques und Neurofibrillenveränderungen bei kognitiv normalen Individuen Zeichen eines Frühstadiums der Alzheimer Krankheit ist. Inwieweit präklinische Alzheimer Veränderungen immer zur Alzheimer Krankheit führen oder ob es modifizierende Faktoren gibt, die die Entwicklung des symptomatischen Stadiums begünstigen oder verhindern, ist derzeit im Fokus der Forschung.

Da das Gehirn von symptomatischen Alzheimer Erkrankten bereits substanzielle Nervenzellverluste aufzuweisen hat, wird derzeit die präklinische Phase für einen Therapiestart mit einer den Krankheitsverlauf modifizierenden Therapie favorisiert.⁴⁰

TDP-43-Pathologie und Lewy-Körper findet man nur in einem Teil der Alzheimer Erkrankten. Wenn Lewy-Körper bei Alzheimer Erkrankten auftreten, dann zumeist in fortgeschrittenen Stadien und mit begleitenden Parkinson-Symptomen.⁴¹ TDP-43-Pathologie ist mit einer Verschlechterung des kognitiven Status assoziiert,⁴² kann aber auch bei kognitiv gesunden Individuen gefunden werden.⁴³

³⁹ Vgl. Villemagne et al. 2008: 1688–1697; Thal et al. 2006: re1.

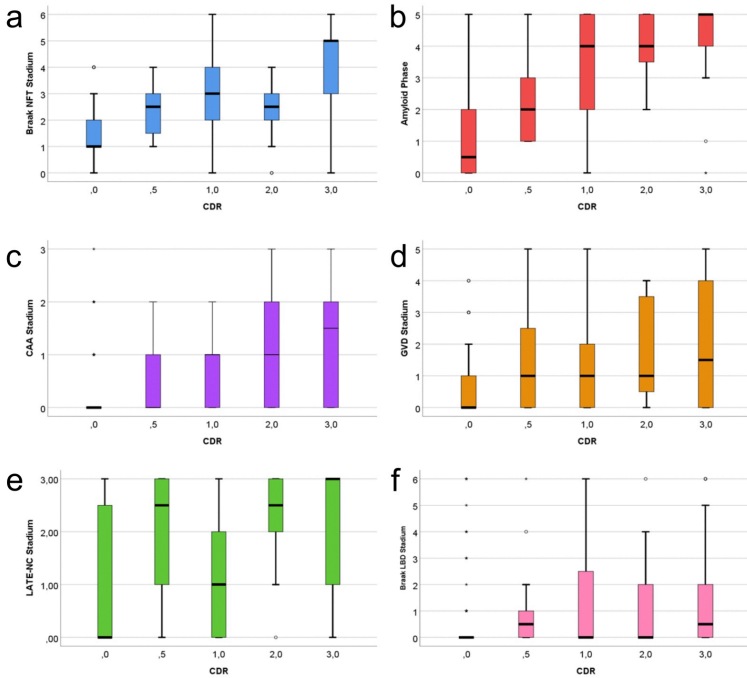
⁴⁰ Vgl. Cummings et al. 2020: e12050.

⁴¹ Vgl. Toledo et al. 2016: 393–409.

⁴² Vgl. Josephs et al. 2014: 811–824.

⁴³ Vgl. McAleese et al. 2017: 472–479.

Abb. 3: Verteilung der Stadien unterschiedlicher Demenz-typischer Veränderungen mit steigendem Schweregrad der Demenz entsprechend des Clinical Dementia Rating (CDR-Score)



a: Die Neurofibrillen-(NFT)-Pathologie mit der Akkumulation von τ -Protein steigt mit steigendem Demenzgrad. Hier ist zwischen CDR-Score 1 und 3 noch ein deutliches Fortschreiten in der Ausbreitung der Neurofibrillenveränderungen von Braak (NFT) Stadium III bis V/VI zu sehen. **b:** Anstieg der Amyloid-Phasen mit steigendem Demenzgrad (CDR-Score). Bei dementen Personen sind bereits die Phasen 4 und 5 erreicht, so dass die Amyloidplaque-Pathologie bei Demenzeintritt bereits nahezu vollständig entwickelt ist. **c:** Auch die Ausbreitung der CAA, die durch das CAA-Stadium wiedergegeben wird, nimmt bei demenziell erkrankten Personen mit steigendem Demenzgrad zu. **d:** Das Stadium der Ausbreitung von GVD ist bei demenziell erkrankten Personen ebenfalls höher als bei kognitiv Gesunden, auch wenn dann eine weitere Korrelation mit steigendem Demenzscore nicht evident ist. **e:** Ähnlich verhält sich das Ausbreitungsstadium der TDP-43-Pathologie (LATE-NC Stadium). Stadium 3 bleibt hier weitestgehend dementen Individuen vorbehalten. **f:** Das Stadium der Parkinson-asso-

ziierten Lewy-Körper-Pathologie (Braak LBD Stadium) zeigt, dass diese Pathologie zumeist bei Personen mit Demenz zu finden ist. ©Dietmar Thal, Abdruck mit Genehmigung.

8. Altersabhängige Prävalenz von Alzheimer-typischen Veränderungen

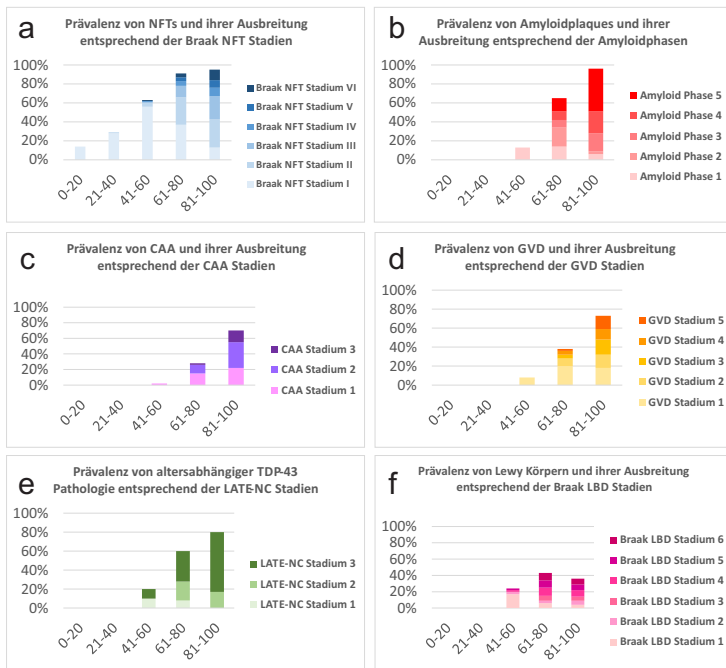
Wie aus der Korrelation zum Demenzgrad zu erkennen, finden sich Alzheimer-typische Veränderungen nicht nur bei Personen mit Demenz, sondern auch bei Personen ohne kognitive Veränderungen. Bei der Untersuchung der Altersgruppen, in denen diese Veränderungen auftreten, konnte gezeigt werden, dass τ -Veränderungen bereits sehr früh auftreten können, d. h. bei Individuen unter 20 Jahren, während Amyloidplaques etwas später gefunden werden (Abb. 4). Bei Menschen über 60 Jahren ist die Chance, zumindest initiale Alzheimer-typische Veränderungen finden zu können bereits recht hoch. Insbesondere τ -Pathologie ist hier in 91 % in der Altersgruppe 61–80 Jahre zu finden (Abb. 4a). Danach nimmt die Häufigkeit der τ -Pathologie und insbesondere die Prävalenz von höheren Stadien zu.⁴⁴ Ähnliche Altersverteilungen finden sich für senile Plaques, CAA und GVD (Abb. 4b–d).

Das Vorhandensein von TDP-43-Pathologie steigt mit zunehmendem Alter stetig (Abb. 4e). Lewy-Körper-Stadien sind dagegen in der Altersgruppe 61–80 Jahre stärker prävalent als in Individuen über 80 Jahren (Abb. 4f).⁴⁵

⁴⁴ Vgl. Braak et al. 2011: 960–969.

⁴⁵ Vgl. Spires-Jones et al. 2017: 187–205.

Abb. 4: Prävalenz der Stadien Alzheimer-typischer neuropathologischer Veränderungen mit zunehmendem Alter



a: Braak NFT Stadien. **b:** Amyloid Phasen. **c:** CAA Stadien. **d:** GVD Stadien. **e:** LATE-NC Stadien (LATE-NC = Neuropathologische Veränderungen der limbischen altersassoziierten TDP-43 Enzephalopathie). **f:** Braak LBD Stadien. Übersetzt aus Tomé / Thal 2021.⁴⁶ Abdruck mit Genehmigung.

9. Pathogenetische Aspekte der Alzheimer Krankheit

Die klassischen histopathologischen Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit sind den beiden Proteinen A β und τ zuzuordnen. Die senilen Plaques bestehen aus extrazellulären A β -Aggregaten, Neurofibrillenveränderungen aus abnorm phosphoryliertem τ -Protein. Darüber hinaus wurden im Gen für das Amyloidvorläuferprotein

⁴⁶ Vgl. Tomé / Thal 2021: 706–708.

(APP) Mutationen gefunden, die für familiäre Formen der Alzheimer Demenz verantwortlich sein können. Aus APP wird durch zwei Enzyme, die β - und die γ -Sekretase A β abgespalten. Die γ -Sekretase ist ein Proteinkomplex, zu dem auch die Proteine Presenilin 1 und 2 beitragen. Mutationen in den Presenilin 1 und 2 Genen können ebenfalls familiäre Formen der Alzheimer Krankheit auslösen und gehen mit einer erhöhten A β -Produktion einher.

Aufgrund des genetischen Zusammenhangs zwischen Mutationen in A β -relevanten Genen, einer daraus resultierenden vermehrten Produktion von A β und der Alzheimer Krankheit wurde die Amyloidhypothese aufgestellt, die A β als treibenden Faktor für die Entstehung der Alzheimer Krankheit postuliert.⁴⁷

Ein Argument gegen die Amyloidhypothese ist, dass die ersten auftretenden Alzheimer Veränderungen beim Menschen τ -Veränderungen sind. Das hat zu der alternativen Annahme geführt, dass τ -Veränderungen die treibende Kraft hinter der Alzheimer Krankheit sein könnten, möglicherweise angetrieben durch eine Ausbreitung von einer Nervenzelle auf die nächste (Spreading).⁴⁸ Inwieweit A β einen solchen Propagationsprozess verstärken oder gar erst in Gang setzen kann, wird derzeit diskutiert. Bekannt ist, dass in transgenen Mausmodellen A β die Propagation und Entstehung von τ -Pathologie begünstigen kann.⁴⁹

Ein weiteres Argument für die Bedeutung der τ -Pathologie bei der Alzheimer Krankheit ist die Tatsache, dass der Schweregrad der Demenz besser mit der τ -Pathologie korreliert als mit senilen Plaques. Auch ist der Nervenzellverlust besser assoziiert zur τ - und GVD-Pathologie als zur A β -Pathologie.⁵⁰ In transgenen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass A β -Pathologie zwar zu leichten kognitiven Defiziten führt, das Leben dieser Tiere aber nicht wesentlich alteriert und in den meisten dieser Modelle nicht zu einem signifikanten Nervenzellverlust führt.⁵¹

Ob andere Faktoren, wie z. B. die CAA oder GVD Einfluss auf die Pathogenese der Alzheimer Demenz haben oder nur Begleitphä-

⁴⁷ Vgl. Selkoe / Hardy 2016: 595–608.

⁴⁸ Vgl. Braak / Del Tredici 2011: 589–595; Peng et al. 2020: 199–212.

⁴⁹ Vgl. Gomes et al. 2019: 913–941; Gotz et al. 2001: 529–534; Lewis et al. 2001: 1487–1491.

⁵⁰ Vgl. Koper et al. 2020: 463–484.

⁵¹ Vgl. Hsiao et al. 1996: 99–102; Games et al. 1995: 523–527.

nomene darstellen, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Bei der CAA, insbesondere bei Befall von Kapillaren, ist allerdings zu vermuten, dass hierdurch bedingte Blutflussstörungen sich ungünstig auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken, insbesondere da hierdurch das Risiko für das Auftreten von Mikroinfarkten im Hippocampus erhöht ist.⁵² Wie oben erwähnt ist der Hippocampus essenziell für die reibungslose Gedächtnisfunktion, so dass Mikroinfarkte in diesem Bereich als strategische Schädigung der Kognition anzusehen sind.

Neben A β und τ ist der wichtigste genetische Risikofaktor für die Alzheimer Krankheit die Anwesenheit des $\epsilon 4$ Allels des Apolipoprotein E Gens (*APOE*). Apolipoprotein E (ApoE) kann sowohl an A β als auch an τ binden⁵³ und scheint eine wesentliche Rolle beim Transport von A β aus dem Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke zu besitzen. Hier scheint das durch *APOE* $\epsilon 4$ Allel kodierte Eiweiß ApoE4, das A β bindet, schlechter über die Blut-Hirn-Schranke transportiert zu werden als andere ApoE Varianten.⁵⁴ In Alzheimer Erkrankten, die Träger des *APOE* $\epsilon 4$ Allels sind, findet man häufig A β -Ablagerungen an Wänden von Kapillaren.⁵⁵ Diese kapilläre CAA kann, wie oben erwähnt, zu Blutflussstörungen führen.⁵⁶ Interessanterweise sind Mikroinfarkte im Hippocampus bei Alzheimer Erkrankten häufiger bei kapillärer CAA als bei Erkrankten, die keine kapillären A β -Ablagerungen haben.⁵⁷ Somit scheinen insbesondere bei *APOE* $\epsilon 4$ Trägern Alzheimer-typische Gefäßveränderungen das Entstehen von vaskulären Läsionen, z. B. Mikroinfarkten, zu begünstigen.

Andere genetische Risikofaktoren haben einen weitaus geringeren Effekt auf die Alzheimer Pathologie als *APOE*. Allerdings begünstigen sie in der Summe das Entstehen der Alzheimer Krankheit ebenfalls. Das wird in einem polygenetischen Risiko-Score (*polygenic hazard score*) wiedergegeben.⁵⁸

Im Gen, das das τ -Protein kodiert (*MAPT*), konnten keine Mutationen gefunden werden, die zur Alzheimer Krankheit führen. Allerdings können Mutationen im *MAPT*-Gen sehr wohl zu neurodegenerativen Erkrankungen aus dem Spektrum der frontotemporalen

⁵² Vgl. Hecht et al. 2018: 681–694.

⁵³ Vgl. Strittmatter et al. 1994: 11183–11186; ders. et al. 1993: 8098–8102.

⁵⁴ Vgl. Deane et al. 2008: 4002–4013.

⁵⁵ Vgl. Thal et al. 2002: 282–293.

⁵⁶ Vgl. Thal et al. 2009: 1936–1948.

⁵⁷ Vgl. Hecht et al. 2018: 681–694.

⁵⁸ Vgl. Tan et al. 2019: 460–470.

Degeneration mit τ -Pathologie (FTLD-tau) führen. Amyloidablagerungen werden bei diesen Erkrankungen nicht als krankheitsdefinierende Veränderungen beobachtet.⁵⁹

9.1 Kann die Alzheimer Krankheit übertragen werden?

In den letzten Jahren wurde berichtet, dass Amyloidpathologie, insbesondere CAA, bei Erkrankten gefunden wurde, die früher mit humanem Wachstumshormon behandelt worden sind⁶⁰ bzw. die als Kind einen neurochirurgischen Eingriff über sich ergehen lassen mussten.⁶¹ Bedeutet das, dass die Alzheimer Krankheit übertragbar ist, und wenn ja, wie?

Hier ist es zunächst einmal wichtig festzustellen, dass keiner der in den oben erwähnten Studien erfassten Patientinnen und Patienten das Vollbild der Alzheimer Krankheit entwickelt hatte. Vielmehr standen hier die CAA und mit ihr assoziierte Blutungen im Vordergrund. D. h. das beschriebene Phänomen ist auf die Amyloidpathologie beschränkt! Der in diesen Arbeiten vermutete Übertragungsweg verlangt den direkten Kontakt mit Hirnderivaten potenzieller Alzheimer Erkrankten, z. B. durch Kontakt des eigenen Gehirns mit kontaminierten neurochirurgischen Instrumenten oder durch intramuskuläre oder subkutane Gabe von Wachstumshormon, dass aus der Hirnanhangsdrüse von potenziellen Alzheimer Erkrankten gewonnen wurde.⁶² Letztere Präparate kommen heute nicht mehr zum Einsatz, da Peptidhormone heutzutage biotechnologisch hergestellt werden können. Bislang ist mir von keinem Fall bekannt, bei dem eine Übertragung durch Patientenkontakt oder Blutderivate nachweislich stattgefunden hat.⁶³ Somit wird derzeit die Alzheimer Krankheit nicht als infektiöse Erkrankung angesehen.

⁵⁹ Vgl. Abschnitt 12 (»Andere Demenzkrankheiten in Abgrenzung zur Alzheimer Demenz«).

⁶⁰ Vgl. Jaunmuktane et al. 2015: 247–250.

⁶¹ Vgl. Jaunmuktane et al. 2018: 671–679.

⁶² Vgl. Ritchie et al. 2017: 221–240.

⁶³ Vgl. Lauwers et al. 2020: 872–878.

10. Klinische Methoden zur Diagnose von Amyloid und τ -Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit

Um an lebenden Personen feststellen zu können, ob Alzheimer-typische Veränderungen vorliegen, sind Biomarker nötig. Für die A β - und τ -Pathologie sind etablierte Biomarker auf dem Markt, die über die Messung der A β - bzw. τ -Konzentration im Liquor cerebrospinalis oder von phosphoryliertem τ im Blut Auskunft über die jeweilige Pathologie geben können.⁶⁴ Für A β ist die Detektion mittels PET bereits in der Klinik ebenfalls etabliert, für das τ -PET ist kürzlich der erste Ligand für die Anwendung an Patientinnen und Patienten zugelassen worden.

Der kombinierte Nachweis von A β - und τ -Pathologie mittels Biomarkern bei demenziell erkrankten Personen gilt als diagnostisch für die Alzheimer Demenz. Dabei schließt diese Diagnose begleitende Pathologien nicht aus, wie z. B. LATE oder Lewy-Körper-Pathologie. Bei klinisch atypischen Verläufen ist an solche Begleitpathologien differentialdiagnostisch zu denken. Für LATE gibt es derzeit noch keinen guten Biomarker. Für die Lewy-Körper-Pathologie gibt es einen RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion*) Assay, mittels dessen α -Synuklein Aggregate im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden können.⁶⁵

10.1 Amyloid und τ -PET

Bei der PET-Untersuchung werden radioaktiv markierte Moleküle, sog. Tracer, dazu gebraucht, bestimmte Strukturen gezielt zu markieren. Beim Amyloid-PET binden die Tracer spezifisch an Amyloidplaques, beim τ -PET an Neurofibrillenveränderungen. Auch wenn man davon ausgeht, dass die Tracer ihre Zielstruktur spezifisch erkennen, sind je nach Tracer unspezifische Tracersignale möglich. Um die diagnostische Qualität der Tracer zu testen wurden zum einen Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer Alzheimer Demenz mit solchen verglichen, die diese Symptome nicht aufweisen, zum anderen Autopsie-kontrollierte Studien durchgeführt, in denen

⁶⁴ Vgl. Janelidze et al. 2020: 379–386; Palmqvist et al. 2020; Blennow et al. 2010: 131–144.

⁶⁵ Vgl. Bongianini et al. 2019: 2120–2126.

die Tracerretention mit dem neuropathologischen Verteilungsmuster/Stadium der entsprechenden Veränderungen verglichen wurde. Weil bei den letzteren Studien die Zeit zwischen dem letzten PET und dem Tod der Erkrankten variiert und mehrere Jahre dauern kann, gibt dieser Vergleich auch keinen 100%igen Aufschluss über die Präzision dieser Untersuchungen, aber doch durch statistische Korrekturverfahren eine gute Annäherung an die Vorhersagekraft. Eine weitere Einschränkung der PET-Diagnostik ist, dass eine Referenzregion im Gehirn gewählt wird, um Veränderungen in anderen Regionen detektieren zu können. Das ist normalerweise das Kleinhirn oder die Brücke. Somit fallen diese Regionen als untersuchbare Regionen aus, ebenso Regionen, die aus unterschiedlichsten Gründen eine unspezifische Tracerretention zeigen können.

Für das Amyloid-PET sind zwischenzeitlich drei Tracer für den medizinischen Gebrauch bei Erkrankten zugelassen, die alle drei die Diagnose einer Alzheimer Demenz durch Nachweis von Amyloidplaques im Gehirn bestätigen können.⁶⁶ Darüber hinaus kann das Amyloid-PET auch vor Auftreten der Demenz Amyloidplaques detektieren und somit präklinische Alzheimer Fälle identifizieren, ähnlich wie das durch Messungen von $A\beta$ und τ im Liquor cerebrospinalis möglich ist. Allerdings zeigten Autopsiestudien, dass erste Plaqueablagerungen entsprechend der pathologischen $A\beta$ -Phasen 1 und 2 mit dieser Methode nicht identifiziert werden können. In $A\beta$ -Phase 3 ist ein diagnostisch zuverlässiger Amyloidnachweis an lebenden Personen möglich.⁶⁷ Bei Erkrankten mit der Diagnose Morbus Alzheimer eignet sich das Amyloid-PET nur eingeschränkt zur Korrelation mit dem klinischen Schweregrad der kognitiven Einschränkungen, da bei Übergang in das symptomatische Stadium der Erkrankung die Amyloidpathologie bereits voll ausgeprägt ist in den mittels PET erfassbaren Hirnregionen.

Ein τ -tracer, ^{18}F -Flortaucipir, wird bereits in den USA klinisch genutzt. Klinische Studien konnten zeigen, dass mit zunehmendem Schweregrad der Demenz die Ausbreitung der τ -Veränderungen zunimmt. Allerdings ist das τ -PET bei der Identifikation von präklinischen (nur Biomarker-positiven) Alzheimer Fällen weniger sensitiv, was auch in der Korrelation zu den bei der Autopsie erhobenen Braak-

⁶⁶ Vgl. Thal et al. 2018: 557–567; Sabri et al. 2015; Clark et al. 2012: 669–678.

⁶⁷ Vgl. Thal et al. 2018: 557–567.

Stadien passt. Hier zeigen τ -PET positiv Erkrankte Braak-Stadien IV–VI.⁶⁸

10.2 Status von Biomarkern bei der Diagnose der Alzheimer Krankheit

Derzeit werden die o. g. Biomarker für die Diagnosestellung der Alzheimer Krankheit sowie präklinischer Alzheimer Veränderungen benutzt (Tab. 1). Dabei werden Biomarker gebraucht, um die verschiedenen Aspekte der Pathologie widerzuspiegeln. Die Amyloidpathologie wird durch Amyloidbiomarker, d. h. das Amyloid-PET oder den $A\beta_{42}$ -Spiegel im Liquor cerebrospinalis abgeschätzt. Hierbei wird lediglich zwischen Amyloid-positiv oder -negativ unterschieden (A+/A-). In gleicher Weise wird auch zwischen τ -Pathologie-positiven und -negativen Biomarkerresultaten unterschieden (T+/T-). Als τ -Biomarker wird die Konzentration von phosphoryliertem τ im Liquor gemessen bzw. ein τ -PET durchgeführt. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Konzentration bestimmter Formen von phosphoryliertem τ im Blut ebenfalls als Alzheimer/ τ -Biomarker fungieren kann.⁶⁹ Als dritten Parameter für die Diagnostik der Alzheimer Krankheit werden Biomarker herangezogen, die den Verlust von Nervenzellen bzw. deren normaler Funktion detektieren (N = Neurodegeneration). Atrophie und Funktionsveränderungen von Nervenzellen sieht man zwar auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, weisen aber in Anwesenheit von Amyloid und τ -Pathologie auf eine Alzheimer-bedingte Störung hin. Um die An- bzw. Abwesenheit von Neurodegeneration zu ermitteln (N+/N-), wird die Kernspintomographie des Gehirns eingesetzt. Hierdurch kann man eine Verkleinerung des medialen Temporallappens dokumentieren. Damit wird der relativ früh bei der Alzheimer Krankheit erkennbare Nervenzellverlust im Hippocampus und der entorhinalen Rinde erfasst, die Teile des medialen Temporallappens sind. Funktionsveränderungen lassen sich durch eine verminderte Zuckeraufnahme mit dem ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG)-PET feststellen. Je nach AT(N) Status lässt sich der Biomarkerstatus einem Krankheitsbild des Alzheimer-Spektrums

⁶⁸ Vgl. Fleisher et al. 2020; Schwarz et al. 2016: 1539–1550.

⁶⁹ Vgl. Karikari et al. 2020: 422–433; Palmqvist et al. 2020; Janelidze et al. 2020: 379–386.

zuordnen oder legt eine nicht-Alzheimer Demenz nahe (Tab. 1b). Ob es sich um präklinische Veränderungen handelt oder eine Demenz hängt dann vom Ergebnis der klinischen Untersuchung auf kognitive Störungen ab. Ohne kognitive Symptome wird ein Alzheimer-typischer Biomarkerstatus als indikativ für ein präklinisches Geschehen eingeordnet, das eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweist, zur symptomatischen Alzheimer Krankheit zu konvertieren im Vergleich zu Biomarker-negativen Individuen.⁷⁰ Derzeit geht man davon aus, dass eine Therapie der Alzheimer Krankheit so früh wie möglich, schon im präklinischen Stadium der Erkrankung begonnen werden sollte, um relevante Nervenzelluntergänge zu verhindern, die bei symptomatischen Alzheimer Erkrankten bereits vorliegen und als bleibender, nicht mehr therapierbarer Schaden angesehen werden.⁷¹

⁷⁰ Vgl. Sperling et al. 2011: 280–292.

⁷¹ Vgl. Cummings et al. 2020: e12050.

Tab. 1 Kriterien für die Diagnosestellung der Alzheimer Demenz⁷²

a. Biomarker:

Für Amyloidplaquepathologie (A):

- Liquor $A\beta_{42}$ oder $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ Ratio
- Amyloid PET (Positronen-Emissions-Tomographie)

Für τ -Pathologie (T):

- Liquor phosphoryliertes τ
- τ PET
- Blut phosphoryliertes τ

Für allgemeine Neurodegeneration, Zell-/Funktionsverlust (N):

- MRT (Magnetresonanztomographie) des Gehirns
- FDG (^{18}F -Fluordesoxyglukose) PET
- Liquor total τ

⁷² Vgl. Jack et al. 2018: 535–562.

b. Bedeutung des anhand des AT(N) Biomarkerstatus ermittelten Bildes für Erkrankte

AT(N) Status	Biomarker basierte Diagnose	
A-T- (N)-	Normale Alzheimer Biomarker	
A+T- (N)-	Alzheimer-assoziierte pathologische Veränderungen	Alzheimer Kontinuum
A+T+ (N)-	Morbus Alzheimer	
A+T+ (N)+	Morbus Alzheimer	
A+T- (N)+	Morbus Alzheimer und zusätzlich Verdacht auf nicht Alzheimer-typische neurodegenerative Veränderungen	
A-T+ (N)-	nicht Alzheimer-typische neurodegenerative Veränderungen	
A-T-(N) +	nicht Alzheimer-typische neurodegenerative Veränderungen	
A-T+ (N)+	nicht Alzheimer-typische neurodegenerative Veränderungen	

11. Therapeutische Optionen

Derzeit zugelassene Therapien für demenziell erkrankte Personen sind rein symptomatisch und zielen darauf ab, noch vorhandene neuronale Ressourcen maximal auszunutzen. Hierzu gehören Medikamente wie die Acetylcholinesterasehemmer und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine. Auch Antidepressiva können bei depressiven Symptomen zum Einsatz kommen. Nicht-medikamentöse Therapieformen, die den Erhalt von Funktionen im Alltagsleben zum Ziel haben, sind die Steigerung der körperlichen Aktivität, Gedächtnistraining, Ergotherapie und eine Ernährung, die ausreichend Vitamine zur Verfügung stellt.

Neben diesen symptomatischen Therapien, die den Krankheitsverlauf selbst nicht stoppen oder verlangsamen, wird derzeit unter Hochdruck an Krankheitsverlauf-modifizierenden Therapien geforscht, die zum Ziel haben, den Krankheitsverlauf deutlich zu verlangsamen bzw. gar zu stoppen. Die Hauptzielstrukturen für diese Therapien ergeben sich aus den neuropathologischen Veränderungen: A β -(Plaques) und τ -Protein (Neurofibrillenveränderungen). Auch an Therapien, die die mit der Alzheimer Pathologie einhergehende Entzündungsreaktion zum Ziel haben, wird gearbeitet.⁷³

Um A β im Gehirn zu reduzieren, werden zwei Strategien angewendet. Zum einen wird versucht, A β mit Antikörpern zu neutralisieren und aus dem Gehirn zu entfernen. Das kann durch eine aktive Impfung zur eigenen Antikörperproduktion oder durch Antikörpergabe von außen geschehen. Da A β in verschiedenster Form im Gehirn vorkommt, werden neben normalem A β modifizierte A β -Formen und kleine A β -Aggregate ebenfalls als Ziel von Antikörpern gemacht. Bislang konnte zwar erfolgreich A β aus dem Gehirn von behandelten Patientinnen und Patienten entfernt werden, aber die klinische Situation der Erkrankten konnte nicht wesentlich verbessert werden.⁷⁴ Ein anderer Ansatz, um A β im Gehirn zu reduzieren, ist es, seine Bildung zu verhindern. A β entsteht durch β - und γ -Sekretase-Spaltung aus APP. Die wichtigste β -Sekretase im Gehirn ist BACE-1. Die γ -Sekretase ist ein Proteinkomplex bestehend aus Presenilin 1 oder 2, Nicastrin, Pen-2 und Aph-1. Die γ -Sekretase ist nicht nur für die intramembranöse Spaltung von APP nötig, sondern auch für die von anderen Proteinen, weshalb γ -Sekretaseinhibitoren häufig unerwünschte Nebenwirkungen hatten oder keine signifikanten Effekte in Studien zeigten. BACE-1 Inhibitoren waren in klinischen Studien bislang auch noch nicht erfolgreich. Allerdings laufen derzeit noch mehrere klinische Studien, insbesondere mit Antikörpern gegen modifizierte/aggregierte Formen von A β .

Ein Problem bei Therapien, die gegen A β gerichtet sind, ist die Tatsache, dass die A β -Plaque Pathologie beim Eintreten in die symptomatische Phase der Alzheimer Krankheit bereits nahezu vollständig ausgeprägt ist. Somit stellt sich die Frage, ob eine gegen A β gerichtete Therapie nicht viel früher zum Einsatz kommen sollte als bei Erkrankten, die bereits Symptome aufweisen.

⁷³ Vgl. Lozupone et al. 2020: 1–17; Cummings et al. 2020: e12050.

⁷⁴ Vgl. Holmes et al. 2008: 216–223.

Um die τ -Pathologie zu stoppen werden derzeit, analog zu A β , Antikörper gegen bestimmte Formen von τ entwickelt, die das Fortschreiten der τ -Pathologie stoppen sollen. Der Vorteil einer gegen τ gerichteten Therapie wäre der, dass die τ -Pathologie bei Eintreten in die frühe symptomatische Phase der Alzheimer Krankheit nur mittelgradig ausgeprägt ist, und theoretisch ein weiteres Ausbreiten, anders als bei A β , verhindert werden könnte.

Als Fazit bleibt, dass trotz zahlreicher Ansätze für eine den Krankheitsverlauf modifizierende Therapie bislang noch kein durchschlagender Erfolg erzielt werden konnte, so dass Patientinnen und Patienten heutzutage noch auf die symptomatischen Therapiemöglichkeiten angewiesen sind. Andere Therapieansätze werden derzeit nur im Rahmen klinischer Studien verfolgt.

12. Andere Demenzkrankheiten in Abgrenzung zur Alzheimer Demenz

A β -Plaques und Neurofibrillenveränderungen sind charakteristisch für die Alzheimer Krankheit. Neben der Alzheimer Krankheit gibt es aber noch andere Erkrankungen, die ebenfalls zu einer Demenz führen können. Im fortgeschrittenen Alter sind dies andere neurodegenerative Erkrankungen, die vaskuläre Demenz und die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung. In Tab. 2 sind die pathologischen und klinischen Merkmale stichpunktartig zusammengefasst. Insbesondere andere, nicht-Alzheimer neurodegenerative Veränderungen und vaskuläre Veränderungen finden sich auch häufig in Gehirnen älterer Patientinnen und Patienten, wie z. B. LATE-NC oder Lewy-Körper-Pathologie (Abb. 4e, f), und sind für Mischformen von Demenzerkrankungen verantwortlich. Das ist vor allem für die Erfolgsbeurteilung einer den Krankheitsprozess modifizierenden Therapie belangreich. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass Erkrankte erfolgreich gegen Plaques oder Neurofibrillenveränderungen therapiert werden könnten, dann aber aufgrund einer ebenfalls vorliegenden LATE oder vaskulären Demenz keine klinische Besserung zeigen.

Neurodegenerative Erkrankungen jenseits der Alzheimer Krankheit werden nach den detektierbaren Proteinen in Tauopathien (Akkumulation und Aggregation von τ -Protein in Nerven- und Gliazellen), Synukleinopathien (Akkumulation und Aggregation von α -Synuklein in Nerven- und Gliazellen) und TDP-43 Proteinopathien

(Akkumulation und Aggregation von TDP-43 in Nerven- und Gliazellen) unterteilt. Darüber hinaus können auch Erkrankte mit Aggregaten des Proteins *Fused in Sarcoma* (FUS) eine neurodegenerative Demenz entwickeln, ebenso wie Personen mit Morbus Huntington, der durch eine pathologisch verlängerte Trinukleotid-Repeat Sequenz im Huntingtin-Gen verursacht wird. Alle diese neurodegenerativen Erkrankungen lassen sich allein symptomatisch behandeln, ohne dass derzeit der Krankheitsverlauf wirkungsvoll gestoppt werden kann. Das gilt auch für die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung. Lediglich die limbische Enzephalitis bietet unter den in Tab. 2 genannten Differentialdiagnosen zur Alzheimer Krankheit eine Behandlungschance durch Immunsuppression. Im Falle einer paraneoplastischen Ursache kann eine limbische Enzephalitis auch durch die Behandlung der Grundkrankheit, d. h. des Tumors, erfolgreich behandelt werden.

Tab. 2: Nicht-Alzheimer Demenzen: Pathologie, klinische Symptomatik, Genetik und Therapie

	Pathologie	Klinische Symptome	Genetik	Therapie
Taupathien: FTLD-tau				
<i>Morbus Pick</i>	T: Pick Körper und gliale T-Pathologie (Coiled Bodies)	Frontotemporale Demenz mit Verhaltensauffälligkeiten (Distanzminderung, aggressives Verhalten, geringes Einsichts- und Einfühlungsvermögen)	Meist sporadisch, in Einzelfällen MAPT-Mutation	Symptomatisch
<i>Kortikobasale Degeneration</i>	T: Neurofibrillenveränderungen, neuronale Aggregation von T, Ballonzellen und gliale T-Pathologie (Coiled Bodies und astrozytäre Plaques)	Parkinsonismus, kognitive Störungen, Aphasie, Apraxie	Meist sporadisch	Symptomatisch
<i>Progressive supranukleäre Paralyse</i>	T: Neurofibrillenveränderungen, neuronale Aggregation von T und gliale T-Pathologie (Coiled Bodies und tufted Astrocytes)	Parkinsonismus, Störungen der Okkulomotorik, kognitive Störungen	Meist sporadisch	Symptomatisch
<i>Silberkomkrankheit (Argyrophilic grain disease)</i>	T: Neurofibrillenveränderungen, neuronale Aggregation von T, Silberkomveränderungen und gliale T-Pathologie (Coiled Bodies und T-positive Astrozyten)	Gedächtnisstörungen	Sporadisch	Symptomatisch
<i>FTD mit Chromosom 17 Mutation</i>	T: Neurofibrillenveränderungen, neuronale Aggregation von T, Ballonzellen und gliale T-Pathologie (Coiled Bodies und astrozytäre T-Pathologie (sehr variabel))	Frontotemporale Demenz mit Verhaltensauffälligkeiten (Distanzminderung, aggressives Verhalten, geringes Einsichtsvermögen)	Mutation im MAPT-Gen	Symptomatisch
Synukleinopathien:				
<i>Morbus Parkinson</i>	α -Synuklein: Lewy-Körper, Lewy-Neuriten und gliale α -Synukleinschlüsse	Parkinsonismus und später Demenz	Meist sporadisch, in Einzelfällen Mutationen	Symptomatisch (z. B. L-Dopa)

Pathologie	Klinische Symptome	Genetik	Therapie
		in unterschiedlichen Genen, siehe ⁷⁵	
Demenz mit Lewy Körpern	α-Synuklein: Lewy-Körper, Lewy-Neuriten und gliale α-Synukleineinschlüsse	Meist sporadisch, in Einzelfällen Mutationen in unterschiedlichen Genen, siehe ⁷⁶	Symptomatisch (z. B. L-Dopa)
TDP-43			
Proteinopathien:			
FTLD-TDP			
<i>FTLD-TDP Typ A, B und D</i>	TDP-43: Neuronale zytoplasmatische und/oder nukleäre Einschlüsse, Threads und gliale Einschlüsse	Frontotemporale Demenz mit Verhaltensauffälligkeiten (Distanzminderung, aggressives Verhalten, geringes Einsichts- und Einfühlungsvermögen), Motorische Defizite wie bei der amyotrophen Lateralsklerose	Symptomatisch
<i>FTLD-TDP Typ C</i>	TDP-43: Neuronale zytoplasmatische Einschlüsse, Threads und gliale Einschlüsse	Semantische Demenz: Wortfindungsstörungen und Wortverständnissstörungen bei ansonsten normaler Gedächtnisfunktion und normalem Verhalten	Symptomatisch
Anderen neurodegenerative Erkrankungen:			
<i>FTLD-FUS</i>	FUS: Neuronale zytoplasmatische und/oder nukleäre Einschlüsse, Threads und gliale Einschlüsse	Sporadisch	Symptomatisch

⁷⁵ Vgl. Singleton / Hardy 2019: R215–R218.

⁷⁶ Vgl. *ibid.*

	Pathologie	Klinische Symptome	Genetik	Therapie
<i>Morbus Huntington</i>	Huntingtin: Nukleäre Einschlüsse	Chorea und Demenz	Trinukleotid-Repeat Vermehrung im Huntingtin (<i>HTT</i>) Gen	Symptomatisch
Vaskuläre Demenz	Multiple Infarkte, Mikroinfarkte, strategische Infarkte im Hippokampus oder Thalamus, subkortikale vaskuläre Enzephalopathie mit „White Matter Lesions“, CADASIL (= Cerebrale Autosomal Dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie)	Demenz mit schrittweiser Verschlechterung, Symptomatik variiert in Abhängigkeit vom Ort der Infarkte und Läsionen	Meist sporadisch, im Fall von CADASIL Mutation im <i>NOTCH3</i> Gen	Vaskuläre Prävention
Creutzfeldt Jakob Krankheit	Spongiforme Enzephalopathie, Nervenzellverlust, Astrogliose und Ablagerung von pathologischem Prion Protein	Schnell voranschreitende Demenz	Meist sporadische. Mutationen im <i>PRNP</i> -Gen verursachen familiäre Formen der Creutzfeldt Jakob Krankheit	Symptomatisch
Limbische Enzephalitis	Enzephalitis mit diffusen Lymphozyteninfiltraten vor allem im medialen Temporalappen	Demenz mit vor allem Gedächtnisstörungen. Wird langsam/schleichend manifest. Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Proteine. Manifestation als paraneoplastisches Syndrom möglich.	Nicht bekannt	Bei paraneoplastischer Genese Therapie der Grundkrankheit (Tumor), bei Autoimmungenese Immunsuppression

Literaturverzeichnis

- Alzheimer, A. (1907): Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin 64, 146–148.
- American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.
- Blennow, K. / Hampel, H. / Weiner, M. / Zetterberg, H. (2010): Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. In: Nature Reviews Neurology 6, 131–144.
- Bongianni, M. et al. (2019): alpha-Synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. In: Ann Clin Transl Neurol 6, 2120–2126.
- Braak, H. / Braak, E. (1991): Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In: Acta Neuropathol 82, 239–259.
- Braak, H. et al. (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: Neurobiol Aging 24, 197–211.
- Braak, H. / Del Tredici, K. (2011): Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? In: Acta Neuropathol 121, 589–595.
- Braak, H. / Thal, D. R. / Ghebremedhin, E. / Del Tredici, K. (2011): Stages of the pathological process in Alzheimer's disease: Age categories 1 year to 100 years. In: J Neuropathol Exp Neurol 70, 960–969.
- Calhoun, M. E. et al. (1998): Neuron loss in APP transgenic mice. In: Nature 395, 755–756.
- Calhoun, M. E. et al. (1999): Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid. In: Proc Natl Acad Sci U S A 96, 14088–14093.
- Capetillo-Zarate, E. et al. (2006): Selective vulnerability of different types of commissural neurons for amyloid beta-protein induced neurodegeneration in APP23 mice correlates with dendritic tree morphology. In: Brain 129, 2992–3005.
- Clark, C. M. et al. (2012): Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. In: Lancet Neurol 11, 669–678.
- Cummings, J. / Lee, G. / Ritter, A. / Sabbagh, M. / Zhong, K. (2020): Alzheimer's disease drug development pipeline. In: Alzheimers Dement (N Y) 6, e12050.
- Deane, R. et al. (2008): apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. In: J Clin Invest 118, 4002–4013.
- Fleisher, A. S. et al. (2020): Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. In: JAMA Neurol.

- Folstein, M. F. / Folstein, S. E. / McHugh, P. R. (1975): »Mini-mental state«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *J Psychiatr Res* 12, 189–198.
- Games, D. et al. (1995): Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. In: *Nature* 373, 523–527.
- Gomes, L. A. et al. (2019): Abeta-induced acceleration of Alzheimer-related tau-pathology spreading and its association with prion protein. In: *Acta Neuropathol* 138, 913–941.
- Gotz, J. / Chen, F. / Barmettler, R. / Nitsch, R. M. (2001): Tau filament formation in transgenic mice expressing P301L tau. In: *J Biol Chem* 276, 529–534.
- Graham, D. I. / Lantos, P. L. (1997): *Greenfields Neuropathology*. 6th Ed. (Arnold).
- Hartley, T. / Lever, C. / Burgess, N. / O'Keefe, J. (2014): Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369, 20120510.
- Hecht, M. / Kramer, L. M. / von Arnim, C. A. F. / Otto, M. / Thal, D. R. (2018): Capillary cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: association with allocortical/hippocampal microinfarcts and cognitive decline. In: *Acta Neuropathol* 135, 681–694.
- Holmes, C. et al. (2008): Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. In: *Lancet* 372, 216–223.
- Hsiao, K. et al. (1996): Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. In: *Science* 274, 99–102.
- Jack, C. R., Jr. et al. (2018): NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Dement* 14, 535–562.
- Janelidze, S. et al. (2020): Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. In: *Nat Med* 26, 379–386.
- Jaunmuktane, Z. et al. (2015): Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. In: *Nature* 525, 247–250.
- Jaunmuktane, Z. et al. (2018): Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. In: *Acta Neuropathol* 135, 671–679.
- Jessen, F. (Hg.) (2018): *Handbuch Alzheimer-Krankheit. Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention*. Berlin / Boston: De Gruyter.
- Josephs, K. A. et al. (2014): TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. In: *Acta Neuropathol* 127, 811–824.
- Josephs, K. A. et al. (2016): Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme. In: *Acta Neuropathol* 131, 571–585.
- Josephs, K. A. et al. (2019): LATE to the PART-y. In: *Brain* 142, e47.
- Kandel, E. R. / Schwartz, J. H. / Jessel, T. M. (2000): *Principles of Neural Science*. 4th Ed. (McGraw-Hill).

- Karikari, T. K. et al. (2020): Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. In: *Lancet Neurol* 19, 422–433.
- Knopman, D. S. et al. (2008): Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. In: *Brain* 131, 2957–2968.
- Kohler, C. / Dinekov, M. / Gotz, J. (2014): Granulovacuolar degeneration and unfolded protein response in mouse models of tauopathy and Abeta amyloidosis. In: *Neurobiol Dis* 71, 169–179.
- Koper, M. J. et al. (2020): Necrosome complex detected in granulovacuolar degeneration is associated with neuronal loss in Alzheimer's disease. In: *Acta Neuropathol* 139, 463–484.
- Lauwers, E. et al. (2020): Potential human transmission of amyloid β pathology: surveillance and risks. In: *Lancet Neurol* 19, 872–878.
- Lewis, J. et al. (2001): Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. In: *Science* 293, 1487–1491.
- Lozupone, M. et al. (2020): Anti-amyloid-beta protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: an update on emerging drugs. In: *Expert Opin Emerg Drugs*, 1–17.
- McAleese, K. E. et al. (2017): TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. In: *Brain Pathol* 27, 472–479.
- McKeith, I. G. et al. (2005): Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. In: *Neurology* 65, 1863–1872.
- Meyer-Luehmann, M. et al. (2006): Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. In: *Science* 313, 1781–1784.
- Morris, J. C. (1993): The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. In: *Neurology* 43, 2412–2414.
- Morsch, R. / Simon, W. / Coleman, P. D. (1999): Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 58, 188–197.
- Moser, E. I. / Moser, M. B. / McNaughton, B. L. (2017): Spatial representation in the hippocampal formation: a history. In: *Nat Neurosci* 20, 1448–1464.
- Murray, M. E. et al. (2011): Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. In: *Lancet Neurol* 10, 785–796.
- Nelson, P. T. et al. (2019): Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. In: *Brain* 142, 1503–1527.
- Neumann, M. et al. (2006): Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. In: *Science* 314, 130–133.
- Palmqvist, S. et al. (2020): Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. In: *JAMA*.
- Paxinos, G. / Mai, J. (2003): The human nervous system. 2nd Ed. San Diego, CA / London: Academic Press.
- Peng, C. / Trojanowski, J. Q. / Lee, V. M. (2020): Protein transmission in neurodegenerative disease. In: *Nat Rev Neurol* 16, 199–212.
- Ritchie, D. L. et al. (2017): Amyloid-beta accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. In: *Acta Neuropathol* 134, 221–240.

- Sabri, O. et al. (2015): Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. In: *Alzheimers Dement*.
- Schwarz, A. J. et al. (2016): Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. In: *Brain* 139, 1539–1550.
- Selkoe, D. J. / Hardy, J. (2016): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. In: *EMBO Mol Med* 8, 595–608.
- Singleton, A. / Hardy, J. (2019): Progress in the genetic analysis of Parkinson's disease. In: *Hum Mol Genet* 28, R215–R218.
- Sperling, R. A. et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Dement* 7, 280–292.
- Spire-Jones, T. L. / Attems, J. / Thal, D. R. (2017): Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. In: *Acta Neuropathol* 134, 187–205.
- Strittmatter, W. J. et al. (1993): Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8098–8102.
- Strittmatter, W. J. et al. (1994): Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 11183–11186.
- Tan, C. H. et al. (2019): Polygenic hazard score, amyloid deposition and Alzheimer's neurodegeneration. In: *Brain* 142, 460–470.
- Terry, R. D. (2000): Cell death or synaptic loss in Alzheimer disease. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 59, 1118–1119.
- Thal, D. R. et al. (2002): Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 61, 282–293.
- Thal, D. R. / Rüb, U. / Orantes, M. / Braak, H. (2002): Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. In: *Neurology* 58, 1791–1800.
- Thal, D. R. / Ghebremedhin, E. / Orantes, M. / Wiestler, O. D. (2003): Vascular pathology in Alzheimer's disease: Correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis / lipohyalinosis with cognitive decline. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 62, 1287–1301.
- Thal, D. R. / Capetillo-Zarate, E. / Del Tredici, K. / Braak, H. (2006): The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain. In: *Sci Aging Knowledge Environ*, re1.
- Thal, D. R. / Griffin, W. S. / Braak, H. (2008): Parenchymal and vascular A β -deposition and its effects on the degeneration of neurons and cognition in Alzheimer's disease. In: *J Cell Mol Med* 12, 1848–1862.
- Thal, D. R. / Griffin, W. S. T. / De Vos, R. A. I. / Ghebremedhin, E. (2008): Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. In: *Acta Neuropathol* 115, 599–609.
- Thal, D. R. et al. (2009): Capillary cerebral amyloid angiopathy is associated with vessel occlusion and cerebral blood flow disturbances. In: *Neurobiol Aging* 30, 1936–1948.

- Thal, D. R. et al. (2011): Stages of granulovacuolar degeneration: their relation to Alzheimer's disease and chronic stress response. In: *Acta Neuropathol* 122, 577–589.
- Thal, D. R. (2012): Morbus Alzheimer und Alterveränderungen des Gehirns. In: Paulus, W. / Schröder, J. M. (Hg.): *Pathologie. Neuropathologie*. 3. Aufl. Berlin / Heidelberg: Springer, 193–208.
- Thal, D. R. et al. (2018): Estimation of amyloid distribution by [(18)F]flutemetamol PET predicts the neuropathological phase of amyloid beta-protein deposition. In: *Acta Neuropathol* 136, 557–567.
- Toledo, J. B. et al. (2016): Pathological alpha-synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. In: *Acta Neuropathol* 131, 393–409.
- Tomé, S. O./Thal, D. R. (2021): Co-pathologies in Alzheimer's disease: just multiple pathologies or partners in crime? In: *Brain* 144, 706–708.
- Villemagne, V. L. et al. (2008): Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. In: *Neuropsychologia* 46, 1688–1697.
- Wiersma, V. I. et al. (2019): Granulovacuolar degeneration bodies are neuron-selective lysosomal structures induced by intracellular tau pathology. In: *Acta Neuropathol* 138, 943–970.

