

Inhaltsverzeichnis

- [Gedächtnis und Altern](#)
 - [Literatur](#)
- [Was Demenz bedeutet](#)
 - [Literatur](#)
- [Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung](#)
 - [Literatur](#)
- [Formen der Demenz](#)
 - [Alzheimer-Krankheit](#)
 - [Vaskuläre Demenz](#)
 - [Lewy-Körper-Demenz](#)
 - [Frontotemporale Demenz](#)
 - [Mischformen der Demenz](#)
 - [Seltene Ursachen](#)
 - [Literatur](#)
- [Die Alzheimer-Krankheit – Von der ersten Beobachtung bis zum modernen Krankheitsmodell](#)
 - [Die Amyloid-Hypothese](#)
 - [Die Bedeutung von Tau](#)
 - [Von der Plaque-Erkrankung zur Netzwerkstörung](#)
 - [Die biologische Definition der Erkrankung](#)
 - [Literatur](#)
- [Warum Alzheimer keine normale Alterserscheinung ist](#)
 - [Normales kognitives Altern](#)
 - [Subjektive kognitive Beeinträchtigung \(SCD\)](#)
 - [Leichte kognitive Störung \(MCI\)](#)
 - [Die präklinische Alzheimer-Krankheit](#)
 - [Der Paradigmenwechsel der modernen Demenzmedizin](#)
 - [Literatur](#)
- [Die stille Phase – Jahrzehnte vor den ersten Symptomen](#)
 - [Die zeitliche Kaskade der Alzheimer-Pathologie](#)
 - [Das AT\(N\)-Modell](#)
 - [Warum bleiben Betroffene lange symptomfrei?](#)
 - [Konsequenzen für Früherkennung und Prävention](#)
 - [Literatur](#)
- [Hoffnung durch Wissen – Warum frühe Erkenntnis entscheidend ist](#)
 - [Der Wandel von der Spätdiagnose zur Frühdiagnose](#)

- [Blutbiomarker – Die Revolution der Früherkennung](#)
- [Prävention beginnt Jahrzehnte vor den Symptomen](#)
- [Wissen reduziert Angst](#)
- [Ein neues Zeitalter der Demenzmedizin](#)
- [Literatur](#)
- [Die Anatomie der Erinnerung – Wie das Gehirn Erinnerungen speichert](#)
 - [Der Hippocampus – Das Tor zur Erinnerung](#)
 - [Der entorhinale Cortex – Die Eingangspforte](#)
 - [Das limbische System](#)
 - [Der Neokortex – Das Langzeitarchiv](#)
 - [Neuronale Netzwerke statt Speicherorte](#)
 - [Warum dieses Wissen wichtig ist](#)
 - [Literatur](#)
- [Synapsen, Neurotransmitter und Neuroplastizität – Die Sprache der Nervenzellen](#)
 - [Die Synapse – Kontaktstelle des Denkens](#)
 - [Acetylcholin – Der klassische Gedächtnisbotenstoff](#)
 - [Glutamat – Lernen durch Verstärkung](#)
 - [GABA – Das Gleichgewicht der Netzwerke](#)
 - [Weitere Neurotransmittersysteme](#)
 - [Neuroplastizität – Die Fähigkeit zur Veränderung](#)
 - [Warum Synapsen im Mittelpunkt der Alzheimer-Forschung stehen](#)
 - [Literatur](#)
- [Energie für das Denken – Mitochondrien, Glukose und das energiehungrige Gehirn](#)
 - [Glukose – Der wichtigste Treibstoff des Gehirns](#)
 - [Mitochondrien – Die Kraftwerke der Nervenzellen](#)
 - [Oxidativer Stress – Die Schattenseite der Energiegewinnung](#)
 - [Insulin im Gehirn](#)
 - [Die Hypothese des „Typ-3-Diabetes“](#)
 - [Ketonkörper – Ein alternativer Brennstoff](#)
 - [Warum der Energiestoffwechsel für Alzheimer so wichtig ist](#)
 - [Literatur](#)
- [Das Immunsystem des Gehirns – Mikroglia, Astrozyten und Neuroinflammation](#)
 - [Mikroglia – Die Wächter des Gehirns](#)
 - [Astrozyten – Mehr als nur Stützzellen](#)
 - [Neuroinflammation – Wenn Schutz zur Gefahr wird](#)
 - [TREM2 – Ein genetischer Schlüssel](#)

- [Die Doppelrolle der Mikroglia](#)
- [Das glymphatische System – Die Müllabfuhr des Gehirns](#)
- [Ein neues Krankheitsmodell](#)
- [Literatur](#)
- [Amyloid – Das Protein, das die Forschung jahrzehntelang dominierte](#)
 - [Das Amyloid-Vorläuferprotein \(APP\)](#)
 - [Der nicht-amyloidogene Weg](#)
 - [Der amyloidogene Weg](#)
 - [Von Monomeren zu Plaques](#)
 - [Die Amyloid-Hypothese](#)
 - [Die Grenzen der Amyloid-Hypothese](#)
 - [Ein Paradigmenwechsel, aber keine Widerlegung](#)
 - [Literatur](#)
- [APP, \$\beta\$ -Sekretase und \$\gamma\$ -Sekretase – Wie Amyloid überhaupt entsteht](#)
 - [Die zwei Wege der APP-Verarbeitung](#)
 - [Die \$\beta\$ -Sekretase \(BACE1\)](#)
 - [Der \$\gamma\$ -Sekretase-Komplex](#)
 - [Familiäre Alzheimer-Erkrankungen und Presenilin-Mutationen](#)
 - [Warum sammelt sich Amyloid an?](#)
 - [Ein komplexes biologisches Gleichgewicht](#)
 - [Literatur](#)
- [Oligomere, Fibrillen und Plaques – Welche Amyloidform ist wirklich gefährlich?](#)
 - [Vom einzelnen Molekül zur Plaque](#)
 - [Warum Plaques allein das Rätsel nicht lösen](#)
 - [Die Entdeckung der Oligomer-Hypothese](#)
 - [Wie Oligomere Synapsen schädigen](#)
 - [Fibrillen – Die Übergangsform](#)
 - [Plaques als Endlager?](#)
 - [Was sagen die modernen Antikörpertherapien?](#)
 - [Die aktuelle Sichtweise](#)
 - [Literatur](#)
- [APOE4 – Das wichtigste genetische Risiko für Alzheimer](#)
 - [Was ist Apolipoprotein E?](#)
 - [Die drei APOE-Varianten](#)
 - [APOE2 – Der schützende Faktor](#)
 - [APOE3 – Die neutrale Referenz](#)
 - [APOE4 – Das Risikogen](#)
 - [APOE4 und Amyloid-Clearance](#)

- [Mehr als nur Amyloid](#)
- [Gene sind kein Schicksal](#)
- [Genetische Tests – Chancen und Grenzen](#)
- [Von der Genetik zur Prävention](#)
- [Literatur](#)
- [Die Amyloid-Kontroverse – Warum so viele Therapien scheiterten und was wir daraus gelernt haben](#)
 - [Das ursprüngliche Therapiekonzept](#)
 - [Das Scheitern der \$\gamma\$ -Sekretase-Hemmer](#)
 - [Die Enttäuschung der BACE1-Inhibitoren](#)
 - [Warum die frühen Antikörper enttäuschten](#)
 - [Aducanumab und die Krise der Zulassungsbewertung](#)
 - [Lecanemab – Der erste konsistent positive Phase-III-Nachweis](#)
 - [Donanemab – Amyloidreduktion mit möglichem Therapieende](#)
 - [Statistische Signifikanz und klinische Bedeutung](#)
 - [Die entscheidenden Lehren](#)
 - [Eine Hypothese im Wandel](#)
 - [Literatur](#)
- [Tau – Vom Stützprotein zum Krankheitsmotor](#)
 - [Die normale Funktion von Tau](#)
 - [Phosphorylierung als physiologische Regulation](#)
 - [Die Ablösung von den Mikrotubuli](#)
 - [Von löslichem Tau zu Filamenten](#)
 - [Die Braak-Stadien](#)
 - [Ausbreitung entlang neuronaler Netzwerke](#)
 - [Amyloid und Tau – Ein gegenseitiger Verstärker](#)
 - [Tau und kognitiver Abbau](#)
 - [Tau als Biomarker](#)
 - [Tau als therapeutisches Ziel](#)
 - [Vom Marker zum Krankheitsmechanismus](#)
 - [Literatur](#)
- [Tau-Abbau und Proteostase – Wenn die zelluläre Qualitätskontrolle versagt](#)
 - [Acetylierung – Konkurrenz um dieselben Bindungsstellen](#)
 - [Ubiquitinierung – Das molekulare Entsorgungsetikett](#)
 - [Das Ubiquitin-Proteasom-System](#)
 - [Autophagie – Recycling im Zellinneren](#)
 - [Lysosomen als entscheidende Endstation](#)
 - [Trunkierung – Tau wird zerschnitten](#)

- [Caspasen und programmierter Zellstress](#)
- [Calpaine und Calciumfehlregulation](#)
- [O-GlcNAcylierung und Stoffwechsel](#)
- [Methylierung, SUMOylierung und weitere Modifikationen](#)
- [Chaperone und fehlgefaltetes Tau](#)
- [mTOR, AMPK und die Steuerung der Autophagie](#)
- [Ein sich selbst verstärkender Kreislauf](#)
- [Therapeutische Perspektiven](#)
- [Literatur](#)
- [Tau-Ausbreitung – Wie fehlgefaltetes Tau neuronale Netzwerke erfasst](#)
 - [Prionähnlich, aber nicht ansteckend](#)
 - [Die Freisetzung aus Nervenzellen](#)
 - [Freies Tau und extrazelluläre Vesikel](#)
 - [Aufnahme in die Empfängerzelle](#)
 - [Endosomen und der Weg ins Zytoplasma](#)
 - [Seeding in der neuen Zelle](#)
 - [Tau-Stämme und strukturelle Varianten](#)
 - [Axonaler und transsynaptischer Transport](#)
 - [Das Konnektom als Ausbreitungslandkarte](#)
 - [Die Rolle von Mikroglia](#)
 - [Astrozyten und interneuronale Netzwerke](#)
 - [Amyloid als Beschleuniger](#)
 - [Clearance oder Weitergabe](#)
 - [Therapeutische Angriffspunkte](#)
 - [Ausbreitung und lokale Entstehung](#)
 - [Vom Molekül zum klinischen Verlauf](#)
 - [Literatur](#)
- [Neuroinflammation und NLRP3 – Wenn die Immunantwort des Gehirns chronisch wird](#)
 - [Eine sterile Entzündung](#)
 - [Mikroglia zwischen Schutz und Schädigung](#)
 - [TREM2 und die Plaquebarriere](#)
 - [Toll-like-Rezeptoren als Gefahrensensoren](#)
 - [NF-κB – Das entzündliche Transkriptionsprogramm](#)
 - [Das NLRP3-Inflammasom](#)
 - [Das Zwei-Signal-Modell](#)
 - [Amyloid als NLRP3-Aktivator](#)
 - [ASC-Specks als Amyloidkeime](#)

- [Tau aktiviert ebenfalls NLRP3](#)
- [Caspase-1 und die Reifung von Zytokinen](#)
- [Gasdermin D und Pyroptose](#)
- [Komplement und frühe Synapsenverluste](#)
- [Astrozyten als Immun- und Stoffwechseelpartner](#)
- [TNF, IL-6 und Chemokine](#)
- [Oxidativer Stress und mitochondriale Signale](#)
- [Systemische Entzündung und Gehirn](#)
- [Darm-Hirn-Achse und NLRP3](#)
- [Warum klassische Entzündungshemmer nicht überzeugten](#)
- [NLRP3 als Therapieziel](#)
- [Neuroinflammation als dynamischer Prozess](#)
- [Ein zentraler Verstärkungsknoten](#)
- [Literatur](#)
- [Blut-Hirn-Schranke und neurovaskuläre Einheit – Wenn Gefäßschutz und Amyloid-Clearance versagen](#)
 - [Endothelzellen als selektive Grenzfläche](#)
 - [Perizyten als Gefäßwächter](#)
 - [Astrozytenendfüße und Gefäßkommunikation](#)
 - [Neurovaskuläre Kopplung](#)
 - [Frühe Barriereveränderungen beim Menschen](#)
 - [sPDGFRβ als Marker der Perizytenerschädigung](#)
 - [Was bei einer undichten Barriere ins Gehirn gelangt](#)
 - [LRP1 und der Abtransport von Amyloid-β](#)
 - [RAGE und der Transport in die Gegenrichtung](#)
 - [APOE4 und der CypA-MMP-9-Weg](#)
 - [Amyloid in den Gefäßwänden](#)
 - [ARIA und die Gefäßseite der Anti-Amyloid-Therapie](#)
 - [Hypertonie, Diabetes und kleine Gefäße](#)
 - [Neurovaskuläre Dysfunktion und Energiemangel](#)
 - [Diagnostische Verfahren](#)
 - [Die Barriere als Therapieziel](#)
 - [Mehr als eine undichte Wand](#)
 - [Ein eigenständiger Krankheitsverstärker](#)
 - [Literatur](#)
- [Glymphatisches und meningeales Lymphsystem – Wie das Gehirn Stoffwechselprodukte entfernt](#)
 - [Liquor und interstitielle Flüssigkeit](#)

- [Perivaskuläre Räume](#)
- [Aquaporin-4 an den Astrozytenendfüßen](#)
- [Der Verlust der AQP4-Polarität](#)
- [Schlaf und Flüssigkeitsaustausch](#)
- [Schlafstadien und langsame Wellen](#)
- [Schlafentzug, Amyloid und Tau](#)
- [Amyloid-Clearance](#)
- [Tau-Clearance](#)
- [Meningeale Lymphgefäße](#)
- [Alterung der meningealen Lymphgefäße](#)
- [Widersprüchliche Tierbefunde](#)
- [Tiefe zervikale Lymphknoten](#)
- [Arterielle Pulsation, Atmung und Bewegung](#)
- [Körperlage](#)
- [Obstruktive Schlafapnoe](#)
- [Humanbildgebung](#)
- [Liquor-AQP4 als möglicher Biomarker](#)
- [Die Grenzen des Modells](#)
- [Schlaf als klinisch relevanter Ansatz](#)
- [Therapeutische Forschungsansätze](#)
- [Ein Verbindungssystem zwischen Schlaf, Gefäßen und Immunität](#)
- [Wissenschaftliche Einordnung](#)
- [Literatur](#)
- [Mitochondrien und Mitophagie – Wenn die Energieversorgung der Nervenzelle versagt](#)
 - [Die innere Energiegewinnung](#)
 - [Warum Nervenzellen besonders verletzlich sind](#)
 - [Glukosehypometabolismus](#)
 - [Die mitochondriale Kaskadenhypothese](#)
 - [Atmungskette und ATP-Mangel](#)
 - [Reaktive Sauerstoffspezies](#)
 - [Oxidativer Stress als Signal](#)
 - [Mitochondriale Dynamik](#)
 - [Amyloid und mitochondriale Fragmentierung](#)
 - [Tau und der mitochondriale Transport](#)
 - [Kontakte zum endoplasmatischen Retikulum](#)
 - [Calcium als Nutzen und Gefahr](#)
 - [Mitophagie als Qualitätskontrolle](#)

- [Der PINK1-Parkin-Weg](#)
- [Parkin-Translokation und krankhaftes Tau](#)
- [PINK1-Parkin-unabhängige Mitophagie](#)
- [Mitophagischer Fluss statt Momentaufnahme](#)
- [Humanbefunde](#)
- [Mitophagie und Amyloid](#)
- [Mitophagie und Tau](#)
- [Mitochondrien und Neuroinflammation](#)
- [AMPK als Energiesensor](#)
- [SIRT1, SIRT3 und NAD⁺](#)
- [PGC-1 \$\alpha\$ und mitochondriale Biogenese](#)
- [Nrf2 und mitochondriale Abwehr](#)
- [Ketonkörper als alternativer Brennstoff](#)
- [Bewegung und mitochondriale Anpassung](#)
- [Warum „Mitochondrien-Booster“ kritisch bewertet werden müssen](#)
- [Keine zugelassene Mitophagie-Therapie](#)
- [Ein zentraler Krankheitsknoten](#)
- [Literatur](#)
- [Zerebrale Insulinresistenz – Wenn das Gehirn auf Insulin nicht mehr angemessen reagiert](#)
 - [Insulin im Gehirn](#)
 - [Insulinrezeptor und IRS-Proteine](#)
 - [PI3K und Akt](#)
 - [Was Insulinresistenz auf molekularer Ebene bedeutet](#)
 - [GSK-3 \$\beta\$ als Verbindung zu Tau](#)
 - [GSK-3 \$\alpha\$ und Amyloid](#)
 - [mTOR – Wachstum, Proteinsynthese und Autophagie](#)
 - [Chronische mTORC1-Aktivierung](#)
 - [mTOR bei Alzheimer](#)
 - [FOXO-Proteine und Stressantwort](#)
 - [MAPK- und ERK-Signalgebung](#)
 - [Insulin und synaptische Rezeptoren](#)
 - [Insulin-degrading enzyme](#)
 - [Typ-2-Diabetes und Demenzrisiko](#)
 - [Hyperglykämie und Advanced Glycation End Products](#)
 - [Hypoglykämien als eigenständiges Risiko](#)
 - [Warum „Typ-3-Diabetes“ irreführend ist](#)
 - [Zentrale und periphere Insulinresistenz](#)

- [APOE4 und Insulinsignale](#)
- [Intranasales Insulin](#)
- [Metformin](#)
- [GLP-1-Rezeptoragonisten](#)
- [Pioglitazon und PPAR \$\gamma\$](#)
- [Intensive Blutzuckersenkung](#)
- [Bewegung als Insulinsensitizer](#)
- [Ernährung und metabolische Stabilität](#)
- [Schlaf und Insulinantwort](#)
- [Laborwerte und klinische Einordnung](#)
- [Therapeutische Konsequenzen](#)
- [Ein Signalnetzwerk statt einer Einzelerkrankung](#)
- [Literatur](#)
- [Lipidstoffwechsel, Cholesterin und APOE – Wie Fetttransport, Membranen und Lipidstörungen die Alzheimer-Pathologie beeinflussen](#)
 - [Einleitung – Das Gehirn als lipidreiches Organ](#)
 - [Cholesterin – lebenswichtig und streng reguliert](#)
 - [Die Rolle der Astrozyten im Lipidtransport](#)
 - [APOE – drei häufige Varianten mit unterschiedlicher Wirkung](#)
 - [APOE4 und Amyloid- \$\beta\$ – mehr als reine Ablagerung](#)
 - [APOE4 verändert die Lipidbeladung](#)
 - [ABCA1 – der Lipidregulator des Gehirns](#)
 - [Warum Cholesterin im Gehirn anders bewertet werden muss als im Blut](#)
 - [Zwischenfazit](#)
 - [Literatur](#)
 - [APOE4 und Mikroglia – wenn die Immunzellen des Gehirns ihren Stoffwechsel verändern](#)
 - [TREM2, APOE und die Mikroglia-Antwort](#)
 - [APOE4 verändert die Immunantwort](#)
 - [Lipidtröpfchen – Fettlager oder Krankheitssignal?](#)
 - [APOE4 und Lipidtröpfchen in Mikroglia](#)
 - [Cholesterinexport und ABCA1](#)
 - [LXR – der zentrale Lipidsensor](#)
 - [Cholesterin und APP-Verarbeitung](#)
 - [Oxysterole – oxidiertes Cholesterin als Signalstoff](#)
 - [Ferroptose – der eisenabhängige Zelltod](#)
 - [Eisen im Alzheimer-Gehirn](#)
 - [Lipidperoxidation und Ferroptose](#)

- [Ferroptose und Alzheimer-Pathologie](#)
- [Ferroptose, APOE4 und Lipidstoffwechsel](#)
- [Therapeutische Forschung: Lipide als Zielstruktur](#)
- [Wissenschaftliche Einordnung](#)
- [Literatur](#)
- [Statine und Alzheimer – zwischen Gefäßschutz, Gehirnstoffwechsel und wissenschaftlicher Kontroverse](#)
- [Warum Statine überhaupt als Alzheimer-Therapie diskutiert wurden](#)
- [Blutcholesterin und Alzheimer-Risiko](#)
- [Die Blut-Hirn-Schranke als entscheidender Unterschied](#)
- [Statine und Amyloid- \$\beta\$](#)
- [Hydrophile und lipophile Statine](#)
- [Beobachtungsstudien zu Statinen und Demenz](#)
- [Randomisierte Studien](#)
- [Können Statine kognitive Nebenwirkungen verursachen?](#)
- [Statine bei APOE4-Trägern](#)
- [ABCA1 als therapeutisches Ziel](#)
- [LXR-Agonisten – Hoffnung und Probleme](#)
- [APOE4 direkt beeinflussen](#)
- [Antisense- und Genstrategien](#)
- [Ferroptose als therapeutisches Ziel](#)
- [Omega-3-Fettsäuren und Lipidmembranen](#)
- [Die Bedeutung des Zeitfensters](#)
- [Wissenschaftliche Einordnung](#)
- [Literatur](#)
- [Blut-Hirn-Schranke und Gefäßalterung – Wenn die Schutzbarriere des Gehirns durchlässig wird](#)
 - [Die Blut-Hirn-Schranke – eine biologische Grenze zwischen zwei Welten](#)
 - [Die Entdeckung der Blut-Hirn-Schranke](#)
 - [Die neurovaskuläre Einheit](#)
 - [Endothelzellen – die eigentliche Barriere](#)
 - [Tight Junctions – die abdichtenden Kontaktstellen](#)
 - [Transport durch die Blut-Hirn-Schranke](#)
 - [Efflux-Transporter – das Reinigungssystem der Blut-Hirn-Schranke](#)
 - [Die Blut-Hirn-Schranke als Amyloid-Transportweg](#)
 - [Perizyten – die unterschätzten Wächter der Blut-Hirn-Schranke](#)
 - [Astrozyten-Endfüße – die Verbindung zwischen Gefäß und Nervenzelle](#)
 - [Basalmembran – die strukturelle Stütze](#)

- [Warum die Blut-Hirn-Schranke im Alter anfälliger wird](#)
- [Die Blut-Hirn-Schranke als dynamisches Organ](#)
- [Zwischenfazit](#)
- [Literatur](#)
- [Gefäßalterung – wenn die Infrastruktur des Gehirns ihre Stabilität verliert](#)
- [Neurovaskuläre Kopplung – wenn Nervenzellen und Blutgefäße nicht mehr synchron arbeiten](#)
- [BBB-Leckage – wenn die Barriere durchlässiger wird](#)
- [Albumin als Marker der Barriere-Störung](#)
- [Die Blut-Hirn-Schranke als Immunbarriere](#)
- [Entzündliche Signalverstärkung](#)
- [APOE4 und die Blut-Hirn-Schranke](#)
- [APOE4 und Perizytenverlust](#)
- [Amyloid und Gefäße – die Beziehung ist bidirektional](#)
- [Die glymphatische Verbindung](#)
- [Mikroblutungen – kleine Läsionen mit großer Bedeutung](#)
- [Mikroblutungen und Alzheimer-Therapie](#)
- [Bluthochdruck und die kleine Gefäßkrankheit](#)
- [Diabetes und BBB-Schädigung](#)
- [Bildgebung der Blut-Hirn-Schranke](#)
- [Ist BBB-Leckage Ursache oder Folge?](#)
- [Zwischenfazit](#)
- [Literatur](#)

Lesezeit 310 Minuten

Demenz und Alzheimer, Themen, die zunehmend an Bedeutung gewinnen. Alzheimer als Ausprägung von Demenz, Entstehung, Diagnostik und Therapie werden nachfolgend detailliert beschrieben.

Dabei werden nicht nur leitliniengerechte Therapieformen berücksichtigt, sondern auch adjuvante Supplements, wie Phyto- oder Mykonos-Wirkstoffe von Pflanzen, bzw. Heilpilzen, Nahrungsergänzungsmittel und Ätherische Öle.

Der Beitrag ist sehr umfangreich – deshalb ist die Nutzung des Inhaltsverzeichnisses zielführender, besonders für medizinische Laien!

Gedächtnis und Altern

Das menschliche Gehirn ist kein statisches Archiv, sondern ein hochdynamisches Organ. Jede Sekunde verarbeitet es Sinneseindrücke, bewertet Informationen, verknüpft neue Erfahrungen mit bereits vorhandenem Wissen und entscheidet fortlaufend darüber, welche Informationen dauerhaft gespeichert und welche verworfen werden. Gedächtnis entsteht daher nicht an einem einzelnen Ort des Gehirns, sondern durch das Zusammenspiel zahlreicher neuronaler Netzwerke, die über unterschiedliche Hirnregionen verteilt sind. Bereits diese Tatsache macht deutlich, dass Vergessen kein Zeichen von Versagen, sondern ein notwendiger Bestandteil normaler Hirnfunktion ist.

Mit zunehmendem Alter verändern sich verschiedene kognitive Fähigkeiten. Viele Menschen bemerken, dass sie neue Namen nicht mehr so schnell behalten können wie früher, gelegentlich nach einem Begriff suchen oder mehr Zeit benötigen, um komplexe Informationen zu verarbeiten. Solche Veränderungen gehören in einem gewissen Umfang zum normalen biologischen Alterungsprozess und unterscheiden sich grundlegend von einer Demenzerkrankung. Während die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Alter häufig etwas abnimmt, bleiben andere Fähigkeiten oft erstaunlich stabil. Dazu gehören insbesondere Wortschatz, Allgemeinwissen, Lebenserfahrung und die Fähigkeit, komplexe Zusammenhänge einzuordnen.

Die moderne Neurowissenschaft betrachtet das Gehirn nicht als starres Organ, das nach Abschluss der Entwicklung unverändert bleibt. Vielmehr besitzt es die Fähigkeit zur lebenslangen Anpassung. Dieser Prozess wird als Neuroplastizität bezeichnet. Nervenzellen können neue Verbindungen bilden, bestehende Netzwerke verstärken und sich an veränderte Anforderungen anpassen. Lernen ist daher grundsätzlich bis ins hohe Alter möglich, auch wenn bestimmte Lernprozesse mehr Zeit benötigen können als in jüngeren Lebensjahren. Die Existenz dieser lebenslangen Anpassungsfähigkeit erklärt, weshalb geistige Aktivität, soziale Interaktion und kontinuierliches Lernen mit einer besseren Erhaltung kognitiver Funktionen in Verbindung gebracht werden.^[1]

Von zentraler Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen altersbedingter Vergesslichkeit und einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung. Gesunde ältere Menschen erinnern sich häufig später wieder an scheinbar vergessene Informationen. Der Name einer Person fällt ihnen beispielsweise erst einige Minuten

später wieder ein. Bei einer Alzheimer-Erkrankung besteht dagegen zunehmend die Schwierigkeit, neue Informationen überhaupt dauerhaft zu speichern. Das Problem liegt nicht primär im Abruf, sondern bereits in der Konsolidierung neuer Erinnerungen.

Hinzu kommt, dass zahlreiche Faktoren Gedächtnisleistungen vorübergehend beeinträchtigen können, ohne dass eine Demenzerkrankung vorliegt. Schlafmangel, chronischer Stress, Depressionen, Angststörungen, Schmerzen, Infektionen, Stoffwechselstörungen oder bestimmte Medikamente können zu Konzentrations- und Gedächtnisproblemen führen. Gerade im höheren Lebensalter ist deshalb eine sorgfältige diagnostische Abklärung wichtig, bevor aus Gedächtnisbeschwerden auf eine Demenz geschlossen wird.^[2]

Die Angst vor Demenz führt häufig dazu, dass normale Gedächtnislücken als frühe Warnzeichen interpretiert werden. Tatsächlich zeigen große Bevölkerungsstudien, dass subjektive Gedächtnisbeschwerden zwar ernst genommen werden sollten, jedoch nur begrenzt vorhersagen, ob später tatsächlich eine Demenzerkrankung entsteht. Viele Menschen mit gelegentlichen Gedächtnisproblemen entwickeln niemals eine Demenz, während andere zunächst kaum Beschwerden wahrnehmen, obwohl bereits krankheitsrelevante Veränderungen im Gehirn stattfinden.^[3]

Die Forschung der vergangenen Jahre hat das Verständnis dieser frühen Veränderungen grundlegend verändert. Heute geht man davon aus, dass die biologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit häufig viele Jahre oder sogar Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome beginnen. Veränderungen des Amyloid- und Tau-Stoffwechsels können bereits nachweisbar sein, während die betroffenen Personen im Alltag noch vollkommen selbstständig funktionieren. Diese Erkenntnis markiert einen grundlegenden Wandel: Alzheimer wird zunehmend nicht mehr ausschließlich als klinisches Syndrom verstanden, sondern als biologischer Prozess mit einer langen, zunächst symptomfreien Vorphase.^[4]

Damit stellt sich eine zentrale Frage, die das gesamte weitere Buch begleiten wird: Wann endet normales Altern und wann beginnt Krankheit? Die Antwort ist komplexer, als lange angenommen wurde. Zwischen gesundem Altern und einer manifesten Demenz existiert ein breites Spektrum von Übergangsformen, Risikokonstellationen und biologischen Veränderungen. Genau diese Grauzone bildet heute einen der wichtigsten Forschungsbereiche der modernen Demenzmedizin.

Literatur

[1] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeblerlein SB et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PMID: [29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[2] World Health Organization. *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: World Health Organization; 2021.

Originalquelle: [WHO Report 2021](https://www.who.int/publications-detail/global-status-report-on-the-public-health-response-to-dementia) ↵

[3] World Health Organization. *Dementia Fact Sheet*.

Originalquelle: [WHO Dementia Fact Sheet](https://www.who.int/publications-detail/dementia-fact-sheet) ↵

[4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PMID: [29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

Was Demenz bedeutet

Der Begriff **Demenz** beschreibt keine einzelne Erkrankung, sondern ein klinisches Syndrom, das durch einen erworbenen und meist fortschreitenden Verlust kognitiver Fähigkeiten gekennzeichnet ist. Betroffen sein können unter anderem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Orientierung, exekutive Funktionen, Urteilsvermögen sowie visuell-räumliche Fähigkeiten. Entscheidend ist, dass die kognitiven Einschränkungen so ausgeprägt sind, dass sie die selbstständige Bewältigung des Alltags erheblich beeinträchtigen.^[5]

In der modernen Klassifikation hat sich das Verständnis der Demenz deutlich weiterentwickelt. Während frühere Definitionen vor allem den Gedächtnisverlust in den Mittelpunkt stellten, betrachten ICD-11 und DSM-5 Demenz als eine *Major Neurocognitive Disorder*, bei der mehrere kognitive Domänen betroffen sein können. Ein ausgeprägter Gedächtnisverlust ist deshalb heute nicht mehr zwingend Voraussetzung für die Diagnose. Dadurch können auch Krankheitsformen erkannt werden, bei denen zunächst Sprachstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite oder

Störungen der exekutiven Funktionen im Vordergrund stehen.^[6]

:contentReference[oaicite:0]{index=0}

Von einer Demenz abzugrenzen ist die **leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI)**. Menschen mit MCI zeigen objektivierbare Einschränkungen einzelner kognitiver Leistungen, sind jedoch in ihrer Selbstständigkeit im Alltag weitgehend erhalten. MCI stellt keinen normalen Bestandteil des Alterns dar, führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Demenz. Je nach Ursache kann die Störung über Jahre stabil bleiben, sich zurückbilden oder in eine neurodegenerative Erkrankung übergehen. Besonders bei einer zugrunde liegenden Alzheimer-Pathologie erhöht sich das Risiko einer späteren Demenzentwicklung.^[7]

:contentReference[oaicite:1]{index=1}

Demenzen werden heute nicht mehr ausschließlich anhand klinischer Symptome unterschieden, sondern zunehmend nach ihrer biologischen Ursache klassifiziert. Die häufigste Form ist die Alzheimer-Krankheit, gefolgt von vaskulären Demenzen, Lewy-Körper-Demenzen und frontotemporalen Degenerationen. Darüber hinaus existieren zahlreiche seltenere Ursachen, darunter entzündliche, metabolische, infektiöse oder genetische Erkrankungen. Diese Differenzierung besitzt erhebliche therapeutische Bedeutung, da sich Diagnostik, Prognose und Behandlung je nach Ursache deutlich unterscheiden.^[8]

Von besonderer praktischer Bedeutung ist die Tatsache, dass nicht jede Demenz irreversibel ist. Zahlreiche Erkrankungen können demenzähnliche Symptome verursachen und sind zumindest teilweise behandelbar. Hierzu gehören unter anderem Vitamin-B₁₂-Mangel, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Normaldruckhydrozephalus, bestimmte Medikamentennebenwirkungen, Alkoholmissbrauch, Depressionen oder chronische Infektionen. Eine sorgfältige Diagnostik verfolgt deshalb stets das Ziel, behandelbare Ursachen frühzeitig zu erkennen und irreversible neurodegenerative Erkrankungen sicher von potenziell reversiblen Störungen abzugrenzen.^[9]

Die Erkenntnis, dass Demenz keine einheitliche Erkrankung, sondern ein Sammelbegriff für unterschiedliche Ursachen ist, markiert einen grundlegenden Wandel der modernen Neurologie. Während früher häufig erst im fortgeschrittenen Stadium zwischen den verschiedenen Demenzformen unterschieden werden konnte, ermöglichen Biomarker, hochauflösende Bildgebung und molekulare Diagnostik heute eine wesentlich präzisere Zuordnung bereits in frühen Krankheitsphasen. Diese Entwicklung bildet die Grundlage für personalisierte

Therapiekonzepte und eröffnet erstmals die Möglichkeit, krankheitsmodifizierende Behandlungen gezielt bei denjenigen Patienten einzusetzen, die biologisch nachweisbar an einer Alzheimer-Erkrankung leiden.^[10]

Literatur

[5] World Health Organization. *Dementia*.
[WHO Dementia Fact Sheet](#) ↵

[6] Jessen F. *Dementia: changes from ICD-10 to ICD-11*. 2025.
:contentReference[oaicite:2]{index=2}
↵

[7] WHO ICD-11. *Mild neurocognitive disorder*.
:contentReference[oaicite:3]{index=3}
[ICD-11](#) ↵

[8] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.
DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)
PMID: [29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[9] World Health Organization. *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: WHO; 2021.
[Originalbericht](#) ↵

[10] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.
DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)
PMID: [29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung

Demenzerkrankungen gehören heute zu den größten medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts. Mit der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung wächst weltweit auch die Zahl der Menschen, die von neurodegenerativen Erkrankungen betroffen sind. Nach aktuellen Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lebten im Jahr 2021 weltweit rund **57 Millionen Menschen** mit einer Demenzerkrankung. Jährlich kommen nahezu **10 Millionen**

Neuerkrankungen hinzu. Bereits heute leben mehr als 60 % der Betroffenen in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen – ein Anteil, der in den kommenden Jahrzehnten weiter zunehmen wird.^[11]

Die epidemiologische Entwicklung wird in erster Linie durch zwei Faktoren bestimmt: den demographischen Wandel und die steigende Lebenserwartung. Während die altersspezifische Erkrankungswahrscheinlichkeit in vielen Industrieländern teilweise stabil bleibt oder sogar leicht rückläufig ist, führt die wachsende Zahl älterer Menschen insgesamt dennoch zu einem deutlichen Anstieg der absoluten Fallzahlen. Nach aktuellen Modellrechnungen der *Global Burden of Disease Study* wird die Zahl der weltweit an Demenz erkrankten Menschen bis zum Jahr 2050 auf etwa **153 Millionen** ansteigen. Dies entspricht nahezu einer Verdreifachung innerhalb von drei Jahrzehnten.^[12]

Die Alzheimer-Krankheit ist mit Abstand die häufigste Ursache einer Demenz. Je nach untersuchter Population entfallen etwa **60 bis 70 % aller Demenzerkrankungen** auf die Alzheimer-Pathologie. Weitere häufige Formen sind vaskuläre Demenzen, Lewy-Körper-Demenzen sowie frontotemporale Degenerationen. Mischformen – insbesondere die Kombination aus Alzheimer- und vaskulärer Pathologie – treten im höheren Lebensalter wesentlich häufiger auf als lange angenommen und erschweren häufig die eindeutige klinische Zuordnung.^[13]

Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko exponentiell an. Während Demenzen vor dem 65. Lebensjahr vergleichsweise selten auftreten, verdoppelt sich die Prävalenz ungefähr alle fünf bis sechs Jahre nach dem 65. Geburtstag. Dennoch ist Demenz keine zwangsläufige Folge des Alterns. Ein erheblicher Anteil hochbetagter Menschen bleibt bis ins hohe Alter kognitiv weitgehend gesund. Alter stellt somit den stärksten bekannten Risikofaktor dar, ist jedoch nicht die eigentliche Ursache der Erkrankung.^[14]

Neben der medizinischen Bedeutung besitzt Demenz erhebliche gesundheitsökonomische und gesellschaftliche Auswirkungen. Die Erkrankung führt häufig über viele Jahre zu einem zunehmenden Verlust der Selbstständigkeit und macht umfangreiche pflegerische, medizinische und psychosoziale Unterstützungsleistungen erforderlich. Ein erheblicher Teil dieser Versorgung wird von Angehörigen übernommen. Die körperliche und psychische Belastung pflegender Familienmitglieder zählt heute zu den wichtigsten indirekten Folgen der Erkrankung und beeinflusst Lebensqualität, Erwerbsfähigkeit und Gesundheit der gesamten Familie.^[15]

Auch die volkswirtschaftlichen Kosten steigen kontinuierlich an. Bereits heute verursachen Demenzerkrankungen weltweit jährliche Kosten in Billionenhöhe. Diese umfassen direkte medizinische Behandlungskosten, Pflegekosten sowie indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste und informelle Pflege. Internationale Analysen gehen davon aus, dass die ökonomische Belastung in den kommenden Jahrzehnten weiter deutlich zunehmen wird und Gesundheitssysteme weltweit vor erhebliche Herausforderungen stellt.^[16]

Trotz dieser Entwicklung besteht Anlass zu vorsichtigem Optimismus. Die vergangenen Jahre haben zu einem grundlegenden Wandel des wissenschaftlichen Verständnisses geführt. Moderne Biomarker ermöglichen eine wesentlich frühere Diagnosestellung, neue krankheitsmodifizierende Therapien befinden sich in der klinischen Anwendung oder Entwicklung, und große internationale Präventionsstudien zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Demenzfälle durch die konsequente Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren möglicherweise verhindert oder zumindest verzögert werden könnte. Damit entwickelt sich die Demenzmedizin zunehmend von einer rein symptomorientierten Disziplin zu einer präventiven und biologisch begründeten Präzisionsmedizin.^[17]

Literatur

[11] World Health Organization. *Dementia – Fact Sheet*.

[WHO Dementia Fact Sheet \(2025\)](#) ↵

[12] Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE et al. *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050. The Lancet Public Health*. 2022;7:e105–e125.

PubMed: [PMID 34998485](#) ↵

[13] World Health Organization. *Dementia – Fact Sheet*.

[WHO](#) ↵

[14] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. Alzheimer’s & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](#)

PubMed: [PMID 29653606](#) ↵

[15] World Health Organization. *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: WHO; 2021.

[Originalbericht ↵](#)

[16] Chen S et al. *The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias*. *The Lancet Global Health*. 2024.

[Originalpublikation ↵](#)

[17] Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. *The Lancet*. 2024. [↵](#)

Formen der Demenz

Der Begriff Demenz beschreibt ein klinisches Syndrom, nicht jedoch eine einzelne Erkrankung. Hinter ähnlichen Symptomen können sich sehr unterschiedliche biologische Ursachen verbergen. Die genaue Unterscheidung der verschiedenen Demenzformen besitzt deshalb erhebliche Bedeutung für Diagnostik, Prognose, Therapie und die Beratung von Patienten und Angehörigen. Moderne Biomarker, bildgebende Verfahren und molekularpathologische Untersuchungen haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass sich viele Demenzformen bereits in frühen Krankheitsstadien biologisch voneinander unterscheiden lassen.^[18]

Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz und macht weltweit etwa 60 bis 70 Prozent aller Fälle aus.^[19] Charakteristisch sind Ablagerungen von Amyloid- β -Peptiden außerhalb der Nervenzellen sowie die Bildung intrazellulärer Tau-Aggregate in Form neurofibrillärer Bündel. Die Erkrankung beginnt meist schleichend und entwickelt sich über viele Jahre.

Im Frühstadium stehen häufig Störungen des episodischen Gedächtnisses im Vordergrund. Betroffene vergessen kürzlich geführte Gespräche, verlegen Gegenstände oder stellen dieselben Fragen wiederholt. Im weiteren Verlauf kommen Orientierungsstörungen, Sprachprobleme, Einschränkungen komplexer Alltagsaktivitäten sowie Verhaltensänderungen hinzu. Die Symptomatik entwickelt sich meist kontinuierlich fortschreitend.^[20]

Heute wird Alzheimer zunehmend als biologisch definierte Erkrankung verstanden. Moderne Liquoranalysen, Blutbiomarker und PET-Verfahren ermöglichen den

Nachweis krankheitstypischer Veränderungen bereits Jahre vor dem Auftreten einer manifesten Demenz.^[21]

Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz stellt nach Alzheimer die zweithäufigste Demenzursache dar. Sie entsteht durch Durchblutungsstörungen des Gehirns infolge von Schlaganfällen, Mikroinfarkten, Gefäßverengungen oder chronischen Schädigungen kleiner Hirngefäße. Die klinischen Symptome hängen wesentlich davon ab, welche Hirnregionen betroffen sind und in welchem Ausmaß vaskuläre Schäden vorliegen.^[22]

Im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit verläuft die vaskuläre Demenz häufig nicht kontinuierlich, sondern stufenweise. Nach neuen Gefäßereignissen kann es zu plötzlichen Verschlechterungen kommen, gefolgt von längeren Phasen relativer Stabilität. Besonders häufig treten Aufmerksamkeitsstörungen, verlangsamtes Denken, Einschränkungen der exekutiven Funktionen sowie Gang- und Gleichgewichtsstörungen auf.

Da vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämien und Rauchen direkt an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, besitzt die Prävention hier eine besonders große Bedeutung.^[23]

Lewy-Körper-Demenz

Die Lewy-Körper-Demenz gehört zu den häufigsten neurodegenerativen Demenzformen und wird durch Ablagerungen von Alpha-Synuclein in Nervenzellen verursacht. Diese sogenannten Lewy-Körper finden sich auch bei der Parkinson-Krankheit, weshalb zwischen beiden Erkrankungen enge biologische Beziehungen bestehen.^[24]

Charakteristisch sind ausgeprägte Schwankungen der geistigen Leistungsfähigkeit, visuelle Halluzinationen sowie Parkinson-ähnliche Bewegungsstörungen. Angehörige berichten häufig, dass Betroffene an manchen Tagen nahezu unauffällig wirken, während sie an anderen Tagen deutlich verwirrt erscheinen. Diese kognitiven Fluktuationen gelten als eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale.

Von besonderer praktischer Bedeutung ist die oft ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Neuroleptika. Medikamente, die bei anderen Demenzformen

gelegentlich eingesetzt werden, können bei Lewy-Körper-Demenz schwere Nebenwirkungen hervorrufen. ^[25]

Frontotemporale Demenz

Die frontotemporale Demenz (FTD) unterscheidet sich deutlich von den zuvor beschriebenen Erkrankungen. Während Gedächtnisstörungen bei Alzheimer häufig das erste Symptom darstellen, beginnen frontotemporale Degenerationen oft mit Veränderungen von Persönlichkeit, Verhalten, Impulskontrolle oder Sprache. Ursache sind degenerative Prozesse in den Frontal- und Temporallappen des Gehirns. ^[26]

Patienten können sozial unangemessenes Verhalten zeigen, emotionale Distanz entwickeln, Hemmungen verlieren oder stereotype Verhaltensweisen ausprägen. Andere Varianten äußern sich primär durch Sprachstörungen. Da viele Betroffene vergleichsweise jung erkranken, wird die Erkrankung anfänglich nicht selten mit psychiatrischen Störungen verwechselt.

Mischformen der Demenz

Moderne neuropathologische Untersuchungen zeigen, dass insbesondere im höheren Lebensalter mehrere Krankheitsprozesse gleichzeitig auftreten können. Viele Patienten weisen sowohl Alzheimer-typische Veränderungen als auch vaskuläre Schädigungen auf. Darüber hinaus können Lewy-Körper, Tau-Pathologien und Gefäßveränderungen parallel bestehen. Solche Mischformen sind wahrscheinlich häufiger als reine Einzelkrankheiten. ^[27]

Diese Erkenntnis erklärt, weshalb klinische Verläufe häufig komplexer sind als klassische Lehrbuchbeschreibungen. Sie unterstreicht zugleich die Notwendigkeit einer möglichst präzisen biologischen Diagnostik.

Seltene Ursachen

Neben den häufigen Demenzformen existiert eine Vielzahl seltener Ursachen. Hierzu zählen unter anderem Prionenerkrankungen, Autoimmunenzephalitiden, chronische Infektionen, Stoffwechselstörungen, genetische Syndrome sowie verschiedene neurodegenerative Erkrankungen. Einige dieser Ursachen sind potenziell behandelbar und müssen deshalb insbesondere bei atypischen Verläufen sorgfältig ausgeschlossen werden. ^[28]

Die Unterscheidung der verschiedenen Demenzformen bildet die Grundlage jeder modernen Diagnostik. Sie entscheidet darüber, welche Untersuchungen sinnvoll sind, welche Therapien infrage kommen und welche Prognose zu erwarten ist. Erst vor diesem Hintergrund lässt sich verstehen, weshalb die präzise Diagnostik heute einen deutlich höheren Stellenwert besitzt als noch vor wenigen Jahrzehnten.

Literatur

[18] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PubMed: [PMID 29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[19] World Health Organization. *Dementia Fact Sheet*.

[WHO](#) ↵

[20] Alzheimer's Association. *2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures*.

[Originalpublikation](#) ↵

[21] Jack CR Jr et al. 2018. *NIA-AA Research Framework*.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018) ↵

[22] O'Brien JT, Thomas A. *Vascular dementia*. *Lancet*.

2015;386(10004):1698–1706.

DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8) ↵

[23] Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. *Lancet*. 2024. ↵

[24] McKeith IG et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies*. *Neurology*. 2017.

PubMed: [PMID 28179489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179489/) ↵

[25] McKeith IG et al. 2017. *Dementia with Lewy bodies*. ↵

[26] Bang J, Spina S, Miller BL. *Frontotemporal dementia*. *Lancet*.

2015;386(10004):1672–1682.

DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4) ↵

[27] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. *Mixed brain pathologies*

account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology. 2007.

PubMed: [PMID 17568013](#) ↵

[28] World Health Organization. *ICD-11 Classification of Diseases. ICD-11* ↵

Die Alzheimer-Krankheit – Von der ersten Beobachtung bis zum modernen Krankheitsmodell

Die Geschichte der Alzheimer-Krankheit beginnt offiziell am 3. November 1906 auf der 37. Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen. Dort stellte der Frankfurter Psychiater und Neuropathologe **Alois Alzheimer** den Fall einer Patientin vor, die später weltberühmt werden sollte: **Auguste Deter**. Die damals 51-jährige Frau litt unter einer ungewöhnlichen Kombination aus Gedächtnisstörungen, Orientierungsverlust, Sprachproblemen, Halluzinationen und Persönlichkeitsveränderungen. Nach ihrem Tod untersuchte Alzheimer ihr Gehirn mikroskopisch und beschrieb erstmals jene charakteristischen Veränderungen, die heute als Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tau-Bündel bekannt sind. ^[29]

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts galt die Erkrankung als seltene Form einer sogenannten präsenilen Demenz. Die meisten Altersdemenzen wurden damals als unvermeidliche Folge des Alterns betrachtet. Erst in den 1970er- und 1980er-Jahren setzte sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass dieselben krankheitstypischen Veränderungen sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten auftreten können. Die Unterscheidung zwischen „präseniler“ und „seniler“ Demenz verlor damit zunehmend an Bedeutung. Alzheimer wurde Schritt für Schritt als die häufigste Ursache von Demenzerkrankungen im Alter erkannt. ^[30]

Die Amyloid-Hypothese

Einen entscheidenden Wendepunkt markierte die Identifizierung des Amyloid- β -Peptids in den 1980er-Jahren. Forscher konnten zeigen, dass die charakteristischen Plaques im Gehirn überwiegend aus Aggregaten dieses Proteins bestehen. Daraus entwickelte sich die sogenannte **Amyloid-Hypothese**, nach der die krankhafte Anreicherung von Amyloid- β den Ausgangspunkt einer biologischen Kaskade bildet, die schließlich zu Nervenzellschäden, Tau-Pathologie und Demenz führt. ^[31]

Die Amyloid-Hypothese dominierte über Jahrzehnte die Alzheimer-Forschung. Unterstützt wurde sie durch genetische Befunde: Mutationen im APP-Gen sowie in den Genen PSEN1 und PSEN2 führen zu seltenen familiären Formen der Alzheimer-Krankheit und erhöhen die Amyloid-Produktion erheblich. Diese Beobachtungen lieferten starke Hinweise darauf, dass Amyloid tatsächlich eine zentrale Rolle in der Krankheitsentstehung spielt. ^[32]

Gleichzeitig wurde die Hypothese zunehmend kritisch diskutiert. Zahlreiche klinische Studien konnten zwar Amyloid-Ablagerungen reduzieren, zeigten jedoch nur begrenzte klinische Verbesserungen. Darüber hinaus weisen viele ältere Menschen erhebliche Amyloid-Ablagerungen auf, ohne jemals eine Demenz zu entwickeln. Diese Beobachtungen führten zu einem differenzierteren Verständnis der Erkrankung. ^[33]

Die Bedeutung von Tau

Parallel zur Amyloid-Forschung rückte das Tau-Protein zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Tau stabilisiert normalerweise die Mikrotubuli der Nervenzellen und trägt damit wesentlich zum intrazellulären Transport bei. Bei Alzheimer kommt es zu einer krankhaften Hyperphosphorylierung des Proteins. Die Folge ist die Bildung neurofibrillärer Bündel, die bereits Alois Alzheimer in den Gehirnpräparaten von Auguste Deter beschrieben hatte. ^[34]

Heute gilt die Tau-Pathologie als einer der stärksten Prädiktoren für den klinischen Verlauf. Während Amyloid-Ablagerungen häufig bereits viele Jahre vor den ersten Symptomen auftreten, korreliert die Ausbreitung von Tau-Aggregaten wesentlich enger mit dem tatsächlichen Verlust kognitiver Funktionen. Moderne Bildgebungsverfahren ermöglichen inzwischen sogar die Darstellung von Tau-Ablagerungen im lebenden Gehirn. ^[35]

Von der Plaque-Erkrankung zur Netzwerkstörung

Das moderne Krankheitsmodell betrachtet Alzheimer längst nicht mehr als reine Amyloid-Erkrankung. Stattdessen wird die Erkrankung als komplexe Netzwerkstörung verstanden, an der zahlreiche biologische Prozesse beteiligt sind. Hierzu gehören neben Amyloid und Tau auch Neuroinflammation, Mikroglia-Aktivierung, mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, vaskuläre Veränderungen, Störungen der Blut-Hirn-Schranke sowie Veränderungen des Energiestoffwechsels des Gehirns. ^[36]

Besonders die Rolle des angeborenen Immunsystems hat in den vergangenen Jahren erhebliche Aufmerksamkeit erhalten. Genetische Untersuchungen identifizierten zahlreiche Risikogene, die unmittelbar mit Mikroglia-Funktionen und Entzündungsprozessen verbunden sind. Dies führte zu der Erkenntnis, dass Neuroinflammation nicht lediglich eine Folge der Erkrankung darstellt, sondern aktiv an ihrer Entstehung beteiligt sein könnte.^[37]

Die biologische Definition der Erkrankung

Einen weiteren Paradigmenwechsel markierte das 2018 veröffentlichte **NIA-AA Research Framework**. Dieses Konzept definiert Alzheimer erstmals nicht mehr primär über klinische Symptome, sondern über messbare biologische Marker. Grundlage bildet das sogenannte **AT(N)-System**:

- **A (Amyloid)**: Nachweis einer Amyloid-Pathologie
- **T (Tau)**: Nachweis pathologischer Tau-Veränderungen
- **(N) Neurodegeneration**: Hinweise auf Nervenzellverlust oder Hirnatrophie

Damit kann Alzheimer bereits diagnostiziert werden, bevor eine manifeste Demenz vorliegt. Die Erkrankung wird zunehmend als biologischer Prozess verstanden, der oft über Jahrzehnte verläuft und lange vor dem Auftreten erster Symptome beginnt.^[38]

Diese Entwicklung bildet die Grundlage für moderne Präventions- und Therapiekonzepte. Erstmals wird es möglich, Personen mit nachweisbarer Alzheimer-Pathologie bereits in sehr frühen Krankheitsstadien zu identifizieren und gezielt zu behandeln. Die daraus resultierenden Chancen und Herausforderungen werden die Demenzmedizin der kommenden Jahrzehnte maßgeblich prägen.

Literatur

[29] Alzheimer A. *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie. 1907.
Historische Erstbeschreibung. [↪](#)

[30] Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. *Auguste D and Alzheimer's disease*. Lancet. 1997;349(9064):1546–1549.
PubMed: [PMID 9167474](#) [↪](#)

[31] Selkoe DJ, Hardy J. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Molecular Medicine. 2016;8(6):595–608.

DOI: [10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210)

PubMed: [PMID 27025652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025652/) ↵

[32] Bateman RJ et al. *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. NEJM. 2012.

DOI: [10.1056/NEJMoa1202753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753) ↵

[33] Selkoe DJ, Hardy J. 2016. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. ↵

[34] Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathologica. 1991.

DOI: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809) ↵

[35] Ossenkoppele R et al. *Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease*. Brain. 2016.

PubMed: [PMID 26962052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962052/) ↵

[36] De Strooper B, Karran E. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell. 2016;164(4):603–615.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.056](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056) ↵

[37] Heneka MT et al. *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology. 2015;14(4):388–405.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)

PubMed: [PMID 25792098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792098/) ↵

[38] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PubMed: [PMID 29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

Warum Alzheimer keine normale Alterserscheinung ist

Eine der hartnäckigsten Fehlvorstellungen über Demenz besteht in der Annahme, dass Gedächtnisverlust eine unvermeidliche Folge des Alterns sei. Tatsächlich steigt das Risiko für Alzheimer und andere Demenzformen mit zunehmendem Lebensalter

deutlich an. Dennoch ist die Alzheimer-Krankheit keine normale Alterserscheinung, sondern eine eigenständige neurodegenerative Erkrankung mit charakteristischen biologischen Veränderungen. Alter stellt den wichtigsten Risikofaktor dar, ist jedoch nicht die Ursache der Erkrankung selbst.^[39]

Die Unterscheidung zwischen gesundem Altern und einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung gehört zu den zentralen Herausforderungen der modernen Demenzmedizin. Viele ältere Menschen bemerken Veränderungen ihrer geistigen Leistungsfähigkeit. Namen fallen nicht mehr sofort ein, das Lernen neuer Informationen benötigt mehr Zeit oder komplexe Aufgaben erscheinen anstrengender als früher. Solche Veränderungen können Teil eines normalen Alterungsprozesses sein und unterscheiden sich grundlegend von den krankheitstypischen Veränderungen bei Alzheimer.^[40]

Normales kognitives Altern

Im Rahmen des gesunden Alterns verändern sich bestimmte Hirnleistungen auf vorhersehbare Weise. Besonders betroffen sind häufig die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen. Demgegenüber bleiben Wortschatz, Allgemeinwissen, Sprachverständnis und viele Formen des Langzeitgedächtnisses oft über Jahrzehnte erstaunlich stabil. Zahlreiche Menschen erreichen ein hohes Lebensalter, ohne jemals eine klinisch relevante kognitive Einschränkung zu entwickeln.^[41]

Neurowissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass auch gesunde ältere Gehirne strukturelle Veränderungen aufweisen können. Dazu gehören geringfügige Volumenverluste bestimmter Hirnregionen, Veränderungen der neuronalen Signalübertragung und Anpassungen der funktionellen Netzwerke. Diese Prozesse verlaufen jedoch deutlich langsamer und unterscheiden sich qualitativ von den krankheitstypischen Veränderungen bei Alzheimer.^[42]

Subjektive kognitive Beeinträchtigung (SCD)

Zwischen gesundem Altern und einer objektiv messbaren kognitiven Störung liegt häufig eine Phase, die als **Subjective Cognitive Decline (SCD)** bezeichnet wird. Betroffene berichten über nachlassende Gedächtnisleistungen oder Konzentrationsprobleme, obwohl standardisierte neuropsychologische Tests noch keine eindeutigen Auffälligkeiten zeigen.^[43]

Nicht jede subjektive Gedächtnisbeschwerde weist auf eine beginnende Alzheimer-Erkrankung hin. Stress, Schlafmangel, Depressionen, Angststörungen oder körperliche Erkrankungen können ähnliche Symptome verursachen. Dennoch gilt SCD heute als möglicher Risikomarker, insbesondere wenn die Beschwerden neu auftreten, über längere Zeit bestehen und von den Betroffenen als deutliche Veränderung gegenüber früher wahrgenommen werden. ^[44]

Leichte kognitive Störung (MCI)

Die nächste Stufe auf dem Kontinuum stellt die **leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI)** dar. In diesem Stadium können kognitive Defizite objektiv nachgewiesen werden, die Alltagskompetenz bleibt jedoch weitgehend erhalten. Patienten sind weiterhin selbstständig, benötigen jedoch häufig mehr Zeit für komplexe Aufgaben oder entwickeln individuelle Kompensationsstrategien. ^[45]

MCI ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein klinisches Syndrom mit unterschiedlichen Ursachen. Einige Betroffene bleiben über Jahre stabil oder verbessern sich sogar wieder. Andere entwickeln im Verlauf eine manifeste Demenz. Besonders hoch ist das Risiko bei Personen, bei denen bereits Alzheimer-typische Biomarker nachweisbar sind. ^[46]

Die präklinische Alzheimer-Krankheit

Eine der bedeutendsten Erkenntnisse der letzten beiden Jahrzehnte besteht darin, dass die Alzheimer-Krankheit häufig lange vor den ersten Symptomen beginnt. Moderne Biomarkerstudien zeigen, dass Amyloid-Ablagerungen bereits 15 bis 20 Jahre vor einer klinischen Demenz nachweisbar sein können. Veränderungen des Tau-Stoffwechsels, neurodegenerative Prozesse und funktionelle Hirnveränderungen entwickeln sich oft über viele Jahre, bevor Gedächtnisprobleme im Alltag auffallen. ^[47]

Diese sogenannte präklinische Phase hat das Verständnis der Erkrankung grundlegend verändert. Alzheimer wird heute nicht mehr ausschließlich als Demenz betrachtet, sondern als biologischer Prozess mit einer langen symptomfreien Vorphase. Dadurch eröffnet sich erstmals die Möglichkeit, Risikopersonen frühzeitig zu identifizieren und potenziell krankheitsmodifizierende Therapien bereits vor dem Auftreten schwerer kognitiver Defizite einzusetzen. ^[48]

Der Paradigmenwechsel der modernen Demenzmedizin

Die traditionelle Sichtweise betrachtete Demenz als Endstadium eines Krankheitsprozesses. Moderne Konzepte verstehen Alzheimer dagegen als Kontinuum, das von biologischen Veränderungen über subjektive Beschwerden und leichte kognitive Einschränkungen bis hin zur manifesten Demenz reicht. Dieses Modell ähnelt anderen chronischen Erkrankungen wie Arteriosklerose oder Typ-2-Diabetes, bei denen ebenfalls lange symptomfreie Vorstadien existieren.^[49]

Diese Entwicklung hat weitreichende Konsequenzen für Diagnostik, Prävention und Therapie. Die zentrale Frage lautet heute nicht mehr ausschließlich, ob bereits eine Demenz vorliegt, sondern in welchem Stadium des biologischen Krankheitsprozesses sich eine Person befindet. Genau diese Perspektive bildet die Grundlage moderner Biomarkerdiagnostik und zukünftiger Präventionsstrategien.

Literatur

[39] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PubMed: [PMID 29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[40] Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. *Normal Cognitive Aging*. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(4):737–752.

PubMed: [PMID 24094294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094294/) ↵

[41] Harada CN et al. 2013. *Normal Cognitive Aging*. ↵

[42] Fjell AM, Walhovd KB. *Structural brain changes in aging*. *Current Opinion in Neurology*. 2010.

PubMed: [PMID 20061941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061941/) ↵

[43] Jessen F et al. *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline*. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(6):844–852.

DOI: [10.1016/j.jalz.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001) ↵

[44] Jessen F et al. 2014. *Subjective Cognitive Decline*. ↵

[45] Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment*. *NEJM*. 2011;364:2227–2234.

DOI: [10.1056/NEJMcp0910237](https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237) ↵

[46] Petersen RC. 2011. *Mild Cognitive Impairment*. ↵

[47] Bateman RJ et al. *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. NEJM. 2012;367(9):795–804.

DOI: [10.1056/NEJMoa1202753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753) ↵

[48] Jack CR Jr et al. 2018. *NIA-AA Research Framework*. ↵

[49] Sperling RA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia. 2011;7(3):280–292.

DOI: [10.1016/j.jalz.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003)

PubMed: [PMID 21514248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514248/) ↵

Die stille Phase – Jahrzehnte vor den ersten Symptomen

Eine der bedeutendsten Erkenntnisse der modernen Alzheimer-Forschung lautet: Die Erkrankung beginnt nicht mit den ersten Gedächtnisstörungen. Vielmehr handelt es sich um einen biologischen Prozess, der häufig bereits viele Jahre oder sogar Jahrzehnte vor dem Auftreten klinischer Symptome einsetzt. Während Patienten und Angehörige den Beginn der Erkrankung oft mit den ersten erkennbaren Gedächtnisproblemen verbinden, zeigen Biomarkerstudien, dass die zugrunde liegenden Veränderungen wesentlich früher beginnen.^[50]

Diese lange symptomfreie Periode wird als **präklinische Phase der Alzheimer-Krankheit** bezeichnet. In diesem Stadium liegen bereits krankheitstypische Veränderungen im Gehirn vor, die betroffenen Personen funktionieren jedoch im Alltag noch vollständig normal. Weder Patienten noch Angehörige bemerken in dieser Phase typische Demenzsymptome. Erst wenn die biologischen Veränderungen ein bestimmtes Ausmaß überschreiten und Kompensationsmechanismen des Gehirns nicht mehr ausreichen, treten erste klinische Auffälligkeiten auf.^[51]

Die zeitliche Kaskade der Alzheimer-Pathologie

Langzeituntersuchungen und Studien zu familiären Alzheimer-Formen haben gezeigt, dass die verschiedenen biologischen Prozesse der Erkrankung nicht gleichzeitig beginnen. Vielmehr scheint eine charakteristische zeitliche Abfolge

vorzuliegen. Nach dem heute dominierenden Modell treten zunächst Veränderungen des Amyloid-Stoffwechsels auf. Erst später folgen Tau-Veränderungen, neurodegenerative Prozesse und schließlich klinische Symptome.^[52]

Bereits 15 bis 20 Jahre vor einer klinisch manifesten Demenz können erste Hinweise auf eine Amyloid-Pathologie nachweisbar sein. Dies betrifft sowohl Veränderungen im Liquor als auch Amyloid-PET-Untersuchungen. Zu diesem Zeitpunkt zeigen die Betroffenen meist keinerlei kognitive Einschränkungen. Die Amyloid-Ablagerungen nehmen über Jahre hinweg langsam zu und bilden die Grundlage für weitere krankheitsrelevante Prozesse.^[53]

Im weiteren Verlauf treten Veränderungen des Tau-Proteins hinzu. Tau-Aggregationen beginnen typischerweise in bestimmten Hirnregionen des medialen Temporallappens und breiten sich anschließend entlang neuronaler Netzwerke aus. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die Tau-Pathologie wesentlich enger mit dem späteren Verlust kognitiver Funktionen korreliert als die reine Amyloid-Belastung.^[54]

Erst in einer späteren Phase werden Zeichen einer Neurodegeneration sichtbar. Hierzu gehören Hirnatrophie, Synapsenverlust, verminderter Glukosestoffwechsel sowie funktionelle Veränderungen neuronaler Netzwerke. Moderne Bildgebung kann viele dieser Veränderungen bereits Jahre vor dem Auftreten einer manifesten Demenz sichtbar machen.^[55]

Das AT(N)-Modell

Um diese komplexen biologischen Prozesse systematisch zu erfassen, wurde im Rahmen des NIA-AA Research Framework das sogenannte **AT(N)-System** entwickelt. Es beschreibt die Alzheimer-Krankheit anhand objektiv messbarer Biomarker statt ausschließlich anhand klinischer Symptome.^[56]

- **A (Amyloid):** Nachweis einer Amyloid-Pathologie durch Liquor- oder PET-Biomarker
- **T (Tau):** Nachweis pathologischer Tau-Veränderungen
- **(N) Neurodegeneration:** Hinweise auf Nervenzellverlust, Hirnatrophie oder neuronale Dysfunktion

Dieses Konzept erlaubt erstmals eine biologische Definition der Erkrankung. Eine Person kann demnach biologisch an Alzheimer erkrankt sein, obwohl noch keine

klinische Demenz vorliegt. Diese Sichtweise unterscheidet sich grundlegend von früheren diagnostischen Konzepten und hat erhebliche Auswirkungen auf Forschung, Diagnostik und Therapieentwicklung.^[57]

Warum bleiben Betroffene lange symptomfrei?

Die lange symptomfreie Phase erklärt sich unter anderem durch die sogenannte **kognitive Reserve**. Das Gehirn besitzt bemerkenswerte Kompensationsmechanismen und kann strukturelle Schäden über viele Jahre ausgleichen. Bildung, geistige Aktivität, soziale Interaktion und lebenslanges Lernen scheinen dazu beizutragen, diese Reserve zu stärken. Deshalb können zwei Menschen mit vergleichbarer Pathologie sehr unterschiedliche klinische Verläufe zeigen.^[58]

Erst wenn die biologischen Veränderungen ein kritisches Ausmaß erreichen und die Kompensationsmöglichkeiten erschöpft sind, werden die ersten Symptome sichtbar. Dies erklärt, weshalb klinische Beschwerden oft relativ plötzlich auftreten können, obwohl die zugrunde liegende Erkrankung bereits viele Jahre besteht.

Konsequenzen für Früherkennung und Prävention

Die Erkenntnis einer jahrzehntelangen präklinischen Phase hat die Demenzmedizin grundlegend verändert. Früher galt eine Alzheimer-Diagnose meist als späte Feststellung einer bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung. Heute verschiebt sich der Fokus zunehmend auf die Identifikation von Risikopersonen in frühen Krankheitsstadien. Moderne Blutbiomarker, Liquoranalysen und PET-Verfahren eröffnen die Möglichkeit, krankheitstypische Veränderungen bereits lange vor dem Auftreten einer Demenz nachzuweisen.^[59]

Gleichzeitig gewinnt die Prävention an Bedeutung. Wenn die biologischen Prozesse der Erkrankung Jahrzehnte vor den ersten Symptomen beginnen, entsteht ein großes Zeitfenster, in dem präventive Maßnahmen potenziell wirksam sein könnten. Die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren, körperliche Aktivität, Schlafhygiene, soziale Teilhabe und andere Lebensstilfaktoren rücken dadurch zunehmend in den Mittelpunkt der Forschung.^[60]

Die stille Phase der Alzheimer-Krankheit zeigt eindrucksvoll, dass Demenz nicht plötzlich entsteht. Sie ist das Ergebnis eines langen biologischen Prozesses, der häufig über Jahrzehnte verläuft. Das Verständnis dieser Phase bildet die Grundlage

moderner Präventionsstrategien und eröffnet neue Möglichkeiten für eine frühzeitige Intervention.

Literatur

[50] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PMID: [29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[51] Sperling RA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):280–292.

DOI: [10.1016/j.jalz.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003) ↵

[52] Jack CR Jr et al. *Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade*. *Lancet Neurology*. 2010;9(1):119–128.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6) ↵

[53] Bateman RJ et al. *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. *NEJM*. 2012;367(9):795–804.

DOI: [10.1056/NEJMoa1202753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753) ↵

[54] Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathologica*. 1991.

DOI: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809) ↵

[55] Jack CR Jr et al. *Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease*. *Lancet Neurology*. 2013.

PubMed: [PMID 23684092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684092/) ↵

[56] Jack CR Jr et al. 2018. *NIA-AA Research Framework*. ↵

[57] Jack CR Jr et al. 2018. *NIA-AA Research Framework*. ↵

[58] Stern Y. *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease*. *Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006–1012.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6) ↵

[59] Palmqvist S et al. *Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status*. *JAMA Neurology*. 2019.

PubMed: [PMID 31498350](#) ↵

[60] Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. Lancet. 2024. ↵

Hoffnung durch Wissen – Warum frühe Erkenntnis entscheidend ist

Über viele Jahrzehnte wurde eine Alzheimer-Diagnose häufig erst dann gestellt, wenn bereits deutliche Gedächtnisstörungen und Einschränkungen der Selbstständigkeit bestanden. Zu diesem Zeitpunkt waren große Teile der zugrunde liegenden biologischen Prozesse jedoch bereits über Jahre oder Jahrzehnte aktiv. Die moderne Demenzmedizin verfolgt deshalb einen grundlegend anderen Ansatz: Je früher krankheitsrelevante Veränderungen erkannt werden, desto größer ist die Chance, Risikofaktoren zu beeinflussen, Therapien gezielt einzusetzen und Betroffenen sowie Angehörigen wertvolle Zeit für Planung und Prävention zu verschaffen.^[61]

Früherkennung bedeutet dabei nicht, gesunde Menschen zu Patienten zu machen. Vielmehr geht es darum, diejenigen Personen zu identifizieren, bei denen bereits objektive Hinweise auf einen krankheitsrelevanten Prozess bestehen. Dieses Konzept ähnelt anderen Bereichen der Medizin. Niemand würde behaupten, dass die Messung eines erhöhten Blutdrucks unnötig sei, nur weil noch kein Schlaganfall eingetreten ist. Ebenso wenig bedeutet der Nachweis biologischer Alzheimer-Veränderungen automatisch, dass bereits eine manifeste Demenz vorliegt. Die moderne Diagnostik versucht vielmehr, das Erkrankungsrisiko möglichst früh zu erkennen und dadurch neue Handlungsmöglichkeiten zu eröffnen.^[62]

Der Wandel von der Spätdiagnose zur Frühdiaagnose

Historisch beruhte die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung weitgehend auf klinischen Symptomen. Erst wenn Gedächtnisverlust, Orientierungsstörungen oder Einschränkungen des Alltags deutlich ausgeprägt waren, konnte eine Diagnose mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. Die Entwicklung moderner Biomarker hat dieses Paradigma grundlegend verändert. Heute lassen sich Amyloid- und Tau-Veränderungen mithilfe von Liquoranalysen, PET-Untersuchungen und zunehmend auch Bluttests nachweisen, lange bevor eine Demenz entsteht.^[63]

Diese Entwicklung besitzt erhebliche praktische Bedeutung. Je früher eine Erkrankung erkannt wird, desto größer ist das Zeitfenster für präventive Maßnahmen und potenzielle krankheitsmodifizierende Therapien. Gleichzeitig ermöglicht eine frühe Diagnose eine realistische Planung medizinischer, finanzieller und sozialer Aspekte der Zukunft.

Blutbiomarker – Die Revolution der Früherkennung

Besonders große Aufmerksamkeit erhalten derzeit Blutbiomarker. Während Liquoruntersuchungen und PET-Verfahren zwar hohe diagnostische Genauigkeit bieten, sind sie vergleichsweise aufwendig, kostenintensiv oder invasiv. Bluttests könnten die Diagnostik in den kommenden Jahren grundlegend verändern, da sie einfacher, kostengünstiger und breiter verfügbar sind.^[64]

Zu den wichtigsten Kandidaten gehören phosphoryliertes Tau (p-Tau181, p-Tau217, p-Tau231), Neurofilament Light Chain (NfL) sowie verschiedene Amyloidmarker. Mehrere Studien zeigen inzwischen eine hohe Übereinstimmung zwischen bestimmten Blutmarkern und etablierten PET- oder Liquorbefunden. Viele Experten betrachten diese Entwicklung als einen der bedeutendsten Fortschritte der Demenzdiagnostik seit Einführung der modernen Bildgebung.^[65]

Prävention beginnt Jahrzehnte vor den Symptomen

Die Erkenntnis einer langen präklinischen Phase hat nicht nur die Diagnostik verändert, sondern auch die Präventionsforschung. Wenn die biologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit häufig bereits 15 bis 20 Jahre vor den ersten Symptomen beginnen, entsteht ein großes Zeitfenster für präventive Interventionen. Zahlreiche Risikofaktoren gelten heute als zumindest teilweise beeinflussbar. Hierzu zählen insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Rauchen, Adipositas, Hörverlust, soziale Isolation, Depressionen und Schlafstörungen.^[66]

Die aktuelle Lancet-Kommission schätzt, dass ein erheblicher Anteil aller Demenzfälle theoretisch verhindert oder zumindest verzögert werden könnte, wenn diese Risikofaktoren konsequent adressiert würden. Zwar garantiert keine einzelne Maßnahme Schutz vor einer Erkrankung, doch die Summe vieler kleiner Einflüsse kann langfristig erhebliche Auswirkungen auf das individuelle Risiko haben.^[67]

Wissen reduziert Angst

Viele Menschen verbinden eine Alzheimer-Diagnose ausschließlich mit Hoffnungslosigkeit und dem Verlust der Selbstständigkeit. Diese Sichtweise spiegelt jedoch zunehmend nicht mehr den aktuellen Stand der Medizin wider. Moderne Diagnostik, verbesserte Versorgungskonzepte, gezielte Präventionsstrategien und neue Therapieansätze eröffnen Möglichkeiten, die vor wenigen Jahren noch nicht existierten. Wissen kann deshalb nicht nur medizinischen Nutzen haben, sondern auch Ängste reduzieren und die aktive Auseinandersetzung mit der eigenen Gesundheit fördern.^[68]

Dabei geht es nicht darum, Risiken zu dramatisieren oder jeden Menschen einem Screening zu unterziehen. Vielmehr steht die informierte Entscheidung im Mittelpunkt. Wer die biologischen Grundlagen der Erkrankung versteht, kann Risikofaktoren besser einordnen, Warnsignale realistischer bewerten und gemeinsam mit behandelnden Ärzten fundierte Entscheidungen treffen.

Ein neues Zeitalter der Demenzmedizin

Die Kombination aus Biomarkern, Präventionsforschung und krankheitsmodifizierenden Therapien markiert einen Wendepunkt in der Geschichte der Alzheimer-Forschung. Erstmals verschiebt sich der Fokus von der ausschließlichen Behandlung fortgeschrittener Symptome hin zur möglichst frühen Erkennung biologischer Veränderungen. Diese Entwicklung bedeutet nicht, dass Alzheimer heute heilbar wäre. Sie eröffnet jedoch die Perspektive, Krankheitsverläufe künftig früher zu beeinflussen und möglicherweise zu verlangsamen.^[69]

Damit endet der erste Teil dieses Buches. Die folgenden Kapitel widmen sich der biologischen Grundlage der Erkrankung. Sie zeigen, welche Prozesse im Gehirn ablaufen, welche Signalwege beteiligt sind und warum Alzheimer heute als komplexe Systemerkrankung verstanden wird.

Literatur

[61] Jack CR Jr et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535–562.

DOI: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)

PubMed: [PMID 29653606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/) ↵

[62] Sperling RA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):280–292.

DOI: [10.1016/j.jalz.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003) ↵

[63] Jack CR Jr et al. 2018. *NIA-AA Research Framework*. ↵

[64] Palmqvist S et al. *Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status*. *JAMA Neurology*. 2019.

PubMed: [PMID 31498350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498350/) ↵

[65] Teunissen CE et al. *Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation*. *Nature Reviews Neurology*. 2022.

DOI: [10.1038/s41582-022-00680-3](https://doi.org/10.1038/s41582-022-00680-3) ↵

[66] Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. *Lancet*. 2024. ↵

[67] Livingston G et al. 2024. *Dementia prevention, intervention, and care*. ↵

[68] World Health Organization. *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: WHO; 2021.

[Originalbericht](#) ↵

[69] Cummings J et al. *Alzheimer's disease drug development pipeline*. *Alzheimer's & Dementia*. aktuelle Übersichtsarbeiten.

↵

Die Anatomie der Erinnerung – Wie das Gehirn Erinnerungen speichert

Erinnerungen gehören zu den faszinierendsten Leistungen des menschlichen Gehirns. Sie ermöglichen es uns, Erfahrungen zu speichern, Wissen aufzubauen, Beziehungen zu pflegen und eine persönliche Identität zu entwickeln. Lange Zeit stellte man sich Gedächtnis wie eine Bibliothek oder ein Archiv vor, in dem Informationen dauerhaft abgelegt werden. Die moderne Neurowissenschaft zeigt jedoch ein deutlich komplexeres Bild: Erinnerungen werden nicht an einem einzigen Ort gespeichert, sondern entstehen durch die Aktivität verteilter neuronaler Netzwerke, die zahlreiche Hirnregionen miteinander verbinden.^[70]

Jede Erinnerung durchläuft mehrere Phasen. Neue Informationen müssen zunächst wahrgenommen und verarbeitet werden. Anschließend erfolgt die Speicherung, die sogenannte Konsolidierung, bevor Erinnerungen später wieder abgerufen werden können. Jeder dieser Schritte beruht auf spezifischen biologischen Prozessen und beteiligt unterschiedliche Hirnstrukturen. Bereits kleine Störungen in diesen Netzwerken können die Gedächtnisleistung beeinträchtigen.^[71]

Der Hippocampus – Das Tor zur Erinnerung

Im Zentrum der Gedächtnisbildung steht der **Hippocampus**, eine paarige Struktur im medialen Temporallappen. Der Name leitet sich vom griechischen Wort für „Seepferdchen“ ab, da die Struktur in ihrer Form an ein kleines Seepferd erinnert. Der Hippocampus fungiert gewissermaßen als Schaltzentrale für die Bildung neuer Erinnerungen und spielt insbesondere für das episodische Gedächtnis eine zentrale Rolle.^[72]

Patienten mit schweren Schädigungen des Hippocampus können häufig keine neuen Erinnerungen mehr dauerhaft speichern. Das berühmteste Beispiel ist der Patient Henry Molaison (H.M.), dem zur Behandlung einer schweren Epilepsie große Teile des medialen Temporallappens entfernt wurden. Nach der Operation konnte er zwar frühere Erinnerungen weitgehend behalten, war jedoch nicht mehr in der Lage, neue Ereignisse dauerhaft im Gedächtnis zu verankern. Dieser Fall lieferte entscheidende Erkenntnisse über die Funktion des Hippocampus.^[73]

Von besonderer Bedeutung für die Alzheimer-Krankheit ist die Tatsache, dass der Hippocampus zu den ersten Hirnregionen gehört, die von der Erkrankung betroffen sind. Bereits in frühen Krankheitsstadien zeigen sich hier strukturelle Veränderungen und Volumenverluste, die eng mit dem späteren Gedächtnisverlust zusammenhängen.^[74]

Der entorhinale Cortex – Die Eingangspforte

Dem Hippocampus vorgeschaltet ist der **entorhinale Cortex**. Diese Region fungiert als zentrale Schnittstelle zwischen Hippocampus und Großhirnrinde. Nahezu alle Informationen, die später als Erinnerungen gespeichert werden, passieren diese Struktur. Der entorhinale Cortex spielt daher eine Schlüsselrolle für die Gedächtniskonsolidierung und die räumliche Orientierung.^[75]

Neuropathologische Untersuchungen zeigen, dass sich die ersten Tau-Ablagerungen

der Alzheimer-Krankheit häufig genau in diesem Bereich entwickeln. Viele Wissenschaftler betrachten den entorhinalen Cortex deshalb als einen der Ausgangspunkte der späteren Krankheitsausbreitung. ^[76]

Das limbische System

Gedächtnis ist eng mit Emotionen verknüpft. Eine wichtige Rolle spielt hierbei das **limbische System**, ein Netzwerk verschiedener Hirnregionen, zu dem unter anderem Hippocampus, Amygdala, Gyrus cinguli und Teile des Thalamus gehören. Emotionale Erfahrungen werden häufig besonders gut erinnert, weil emotionale Bewertungssysteme die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen. ^[77]

Die Amygdala, häufig als „emotionales Zentrum“ des Gehirns bezeichnet, trägt wesentlich dazu bei, bedrohliche oder emotional bedeutsame Ereignisse dauerhaft zu speichern. Dieses Zusammenspiel erklärt beispielsweise, weshalb viele Menschen sich auch Jahrzehnte später noch an besonders emotionale Lebensereignisse erinnern können.

Der Neokortex – Das Langzeitarchiv

Während der Hippocampus für die Bildung neuer Erinnerungen unverzichtbar ist, werden langfristige Gedächtnisinhalte überwiegend im **Neokortex** gespeichert. Die Konsolidierung neuer Informationen erfolgt schrittweise über Wochen, Monate oder sogar Jahre. Dabei werden Erinnerungen zunehmend unabhängig vom Hippocampus und in weit verteilten kortikalen Netzwerken verankert. ^[78]

Dieser Prozess erklärt, weshalb Menschen mit Alzheimer häufig zunächst neue Informationen vergessen, während Erinnerungen aus der Kindheit oder dem frühen Erwachsenenalter oft noch lange erhalten bleiben. Ältere Gedächtnisinhalte sind bereits tief in kortikalen Netzwerken verankert, während neue Erinnerungen weiterhin auf die Integrität des Hippocampus angewiesen sind.

Neuronale Netzwerke statt Speicherorte

Moderne Bildgebungsverfahren zeigen zunehmend, dass Gedächtnis nicht in einzelnen Hirnregionen lokalisiert ist. Vielmehr entstehen Erinnerungen durch die koordinierte Aktivität großräumiger neuronaler Netzwerke. Zu den wichtigsten zählen das sogenannte **Default Mode Network (DMN)**, Gedächtnisnetzwerke des medialen Temporallappens sowie verschiedene Aufmerksamkeits- und

Kontrollnetzwerke.^[79]

Bemerkenswert ist, dass viele dieser Netzwerke bereits früh von Alzheimer betroffen sind. Insbesondere das Default Mode Network zeigt bereits in präklinischen Stadien funktionelle Veränderungen. Diese Beobachtung hat wesentlich dazu beigetragen, Alzheimer zunehmend als Netzwerkstörung und nicht lediglich als lokale Hirnerkrankung zu verstehen.^[80]

Warum dieses Wissen wichtig ist

Das Verständnis der Gedächtnisanatomie bildet die Grundlage für das Verständnis der Alzheimer-Krankheit. Die typischen Symptome entstehen nicht zufällig. Sie spiegeln vielmehr die schrittweise Schädigung spezifischer Hirnstrukturen und Netzwerke wider. Erst wenn klar ist, wie Erinnerungen normalerweise entstehen und gespeichert werden, lässt sich nachvollziehen, weshalb bestimmte Gedächtnisleistungen bei Alzheimer verloren gehen und andere erstaunlich lange erhalten bleiben.

Im nächsten Abschnitt betrachten wir die biologischen Mechanismen, die diese Netzwerke auf zellulärer Ebene steuern. Dort geht es um Synapsen, Neurotransmitter und die erstaunliche Fähigkeit des Gehirns, Informationen in Form veränderlicher neuronaler Verbindungen zu speichern.

Literatur

[70] Squire LR, Zola-Morgan M. *The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M.* Annual Review of Neuroscience. 2011;34:259–288.

DOI: [10.1146/annurev-neuro-061010-113720](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113720) ↵

[71] Kandel ER et al. *Principles of Neural Science*. 5th Edition. McGraw-Hill. ↵

[72] Eichenbaum H. *The Hippocampus and Mechanisms of Declarative Memory*. Behavioural Brain Research. 1999.

PubMed: [PMID 10540559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540559/) ↵

[73] Corkin S. *Permanent Present Tense: The Unforgettable Life of the Amnesic Patient H.M.* Basic Books. 2013. ↵

[74] Jack CR Jr et al. *Hippocampal atrophy and Alzheimer's disease*. Neurology.

Mehrere Übersichtsarbeiten. [↵](#)

[75] Witter MP et al. *Entorhinal cortex anatomy and hippocampal connectivity*. Hippocampus. 2000. [↵](#)

[76] Braak H, Braak E. *Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathologica. 1991.
DOI: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809) [↵](#)

[77] LeDoux JE. *Emotion Circuits in the Brain*. Annual Review of Neuroscience. 2000.
DOI: [10.1146/annurev.neuro.23.1.155](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155) [↵](#)

[78] Frankland PW, Bontempi B. *The organization of recent and remote memories*. Nature Reviews Neuroscience. 2005.
DOI: [10.1038/nrn1607](https://doi.org/10.1038/nrn1607) [↵](#)

[79] Buckner RL et al. *The brain's default network*. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008.
PubMed: [PMID 18400922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400922/) [↵](#)

[80] Buckner RL et al. *Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease*. Journal of Neuroscience. 2009.
PubMed: [PMID 19339495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339495/) [↵](#)

Synapsen, Neurotransmitter und Neuroplastizität – Die Sprache der Nervenzellen

Das menschliche Gehirn besteht aus etwa 86 Milliarden Nervenzellen, die über ein nahezu unvorstellbar komplexes Netzwerk miteinander verbunden sind. Jede einzelne Nervenzelle kann Tausende von Verbindungen zu anderen Nervenzellen aufweisen. Die eigentliche Grundlage von Denken, Lernen, Erinnern und Verhalten sind dabei nicht die Nervenzellen selbst, sondern die Verbindungen zwischen ihnen – die sogenannten **Synapsen**. Moderne neurowissenschaftliche Forschung zeigt, dass Gedächtnis letztlich in Veränderungen dieser synaptischen Netzwerke gespeichert wird. ^[81]

Jede Erinnerung, jede neu erlernte Fähigkeit und jede Erfahrung hinterlässt Spuren

im Gehirn, indem die Stärke bestimmter synaptischer Verbindungen verändert wird. Dieser Prozess bildet die biologische Grundlage des Lernens. Erinnerungen sind daher keine statischen Datenpakete, sondern dynamische Muster neuronaler Aktivität, die durch fortlaufende Anpassung synaptischer Netzwerke erhalten bleiben.^[82]

Die Synapse – Kontaktstelle des Denkens

Eine Synapse ist die Kontaktstelle zwischen zwei Nervenzellen. An dieser Stelle werden Informationen von einer Zelle zur nächsten übertragen. Die elektrische Aktivität eines Neurons führt zur Freisetzung chemischer Botenstoffe, die als **Neurotransmitter** bezeichnet werden. Diese Moleküle überqueren den synaptischen Spalt und binden an spezifische Rezeptoren der nachgeschalteten Nervenzelle. Auf diese Weise entsteht die Kommunikation innerhalb neuronaler Netzwerke.^[83]

Lange Zeit konzentrierte sich die Alzheimer-Forschung vor allem auf Amyloid-Plaques und Tau-Ablagerungen. Heute weiß man jedoch, dass der Verlust von Synapsen wesentlich enger mit dem Ausmaß kognitiver Einschränkungen korreliert als die reine Menge von Plaques oder neurofibrillären Bündeln. Viele Forscher betrachten den Synapsenverlust daher als einen der wichtigsten unmittelbaren Mechanismen des Gedächtnisabbaus.^[84]

Acetylcholin – Der klassische Gedächtnisbotenstoff

Unter den zahlreichen Neurotransmittern besitzt **Acetylcholin** eine besondere Bedeutung für Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis. Cholinerge Nervenzellen projizieren aus dem basalen Vorderhirn in weite Bereiche des Kortex und des Hippocampus. Bereits in den frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit gehen viele dieser Nervenzellen zugrunde, wodurch die Acetylcholinversorgung des Gehirns abnimmt.^[85]

Diese Beobachtung bildet die Grundlage der heute etablierten Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern wie Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Diese Medikamente erhöhen die Verfügbarkeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt und können dadurch bei vielen Patienten vorübergehend kognitive Funktionen stabilisieren oder verbessern. Sie greifen jedoch nicht in die zugrunde liegende Krankheitsursache ein.^[86]

Glutamat – Lernen durch Verstärkung

Der wichtigste erregende Neurotransmitter des Gehirns ist **Glutamat**. Er spielt eine zentrale Rolle bei der synaptischen Plastizität und damit bei der Speicherung neuer Informationen. Besonders bedeutsam ist seine Wirkung auf NMDA-Rezeptoren, die als molekulare Schalter für Lern- und Gedächtnisprozesse fungieren. ^[87]

Eine Überaktivierung glutamaterger Signalwege kann jedoch schädlich sein. Übermäßige Glutamatfreisetzung führt zu einem erhöhten Kalziumeinstrom in Nervenzellen und kann langfristig neuronale Schäden verursachen. Dieser Prozess wird als **Exzitotoxizität** bezeichnet und gilt als einer der Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen. Das Medikament Memantin wirkt unter anderem durch eine Modulation pathologischer NMDA-Rezeptor-Aktivität. ^[88]

GABA – Das Gleichgewicht der Netzwerke

Während Glutamat überwiegend aktivierend wirkt, stellt **Gamma-Aminobuttersäure (GABA)** den wichtigsten hemmenden Neurotransmitter des Gehirns dar. Das Zusammenspiel von Glutamat und GABA gewährleistet ein ausgewogenes Gleichgewicht neuronaler Aktivität. Bereits geringe Störungen dieser Balance können Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Netzwerkstabilität beeinflussen. ^[89]

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass Veränderungen inhibitorischer Netzwerke möglicherweise ebenfalls zur Entstehung kognitiver Defizite beitragen. Die Bedeutung dieser Prozesse wird gegenwärtig intensiv erforscht.

Weitere Neurotransmittersysteme

Neben Acetylcholin, Glutamat und GABA spielen zahlreiche weitere Neurotransmitter eine Rolle für kognitive Funktionen. Dopamin beeinflusst Motivation, Belohnungslernen und exekutive Funktionen. Serotonin wirkt auf Stimmung, Impulskontrolle und emotionale Verarbeitung. Noradrenalin unterstützt Aufmerksamkeit und Wachheit. Veränderungen dieser Systeme können viele Begleitsymptome von Demenzerkrankungen mit beeinflussen, darunter Depressionen, Angststörungen, Schlafprobleme oder Verhaltensänderungen. ^[90]

Neuroplastizität – Die Fähigkeit zur Veränderung

Eine der faszinierendsten Eigenschaften des Gehirns ist seine Fähigkeit, sich

lebenslang anzupassen. Diese Eigenschaft wird als **Neuroplastizität** bezeichnet. Sie umfasst die Bildung neuer Synapsen, die Verstärkung bestehender Verbindungen, Veränderungen neuronaler Netzwerke sowie in bestimmten Hirnregionen sogar die Bildung neuer Nervenzellen. ^[91]

Die biologische Grundlage vieler Lernprozesse bildet die sogenannte **Langzeitpotenzierung (Long-Term Potentiation, LTP)**. Dabei führt wiederholte Aktivierung bestimmter Synapsen zu einer langfristigen Verstärkung ihrer Signalübertragung. LTP gilt als einer der wichtigsten Mechanismen für Gedächtnisbildung und Lernen. ^[92]

Umgekehrt kann eine verminderte Nutzung bestimmter Verbindungen zu deren Abschwächung führen. Das Gehirn befindet sich daher in einem ständigen Umbauprozess. Lernen, Bewegung, soziale Interaktion, Schlaf und geistige Aktivität beeinflussen diese Mechanismen kontinuierlich.

Warum Synapsen im Mittelpunkt der Alzheimer-Forschung stehen

Moderne Forschung betrachtet die Alzheimer-Krankheit zunehmend als Erkrankung der Synapsen. Bereits lange bevor Nervenzellen absterben, können Amyloid-Oligomere, Tau-Aggregate, Entzündungsprozesse und Stoffwechselstörungen die synaptische Funktion beeinträchtigen. Viele der ersten klinischen Symptome entstehen vermutlich nicht durch den Verlust von Nervenzellen selbst, sondern durch Störungen der Kommunikation zwischen ihnen. ^[93]

Diese Erkenntnis besitzt erhebliche therapeutische Bedeutung. Wenn die synaptische Funktion frühzeitig geschützt oder stabilisiert werden kann, könnten möglicherweise auch kognitive Funktionen länger erhalten bleiben. Zahlreiche aktuelle Forschungsansätze konzentrieren sich deshalb auf den Erhalt synaptischer Netzwerke und die Förderung neuronaler Plastizität.

Im nächsten Abschnitt betrachten wir die Energieversorgung des Gehirns. Dort wird deutlich werden, weshalb ein Organ, das lediglich etwa zwei Prozent des Körpergewichts ausmacht, rund zwanzig Prozent der gesamten Energie verbraucht und weshalb Störungen des Energiestoffwechsels möglicherweise eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit spielen.

Literatur

[81] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM et al. *Principles of Neural Science*. 5th Edition. McGraw-Hill. [↵](#)

[82] Squire LR, Kandel ER. *Memory: From Mind to Molecules*. Scientific American Library. [↵](#)

[83] Purves D et al. *Neuroscience*. Oxford University Press. [↵](#)

[84] Terry RD et al. *Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment*. Annals of Neurology. 1991;30(4):572–580.

DOI: [10.1002/ana.410300410](https://doi.org/10.1002/ana.410300410)

PubMed: [PMID 1789684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1789684/) [↵](#)

[85] Bartus RT et al. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science. 1982.

PubMed: [PMID 7046051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7046051/) [↵](#)

[86] Birks JS. *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. Cochrane Review.

PubMed: [PMID 16437427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437427/) [↵](#)

[87] Malenka RC, Bear MF. *LTP and LTD: An embarrassment of riches*. Neuron. 2004.

DOI: [10.1016/j.neuron.2004.09.012](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012) [↵](#)

[88] Reisberg B et al. *Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease*. NEJM. 2003.

DOI: [10.1056/NEJMoa013128](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128) [↵](#)

[89] Farrant M, Nusser Z. *Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors*. Nature Reviews Neuroscience. 2005.

DOI: [10.1038/nrn1625](https://doi.org/10.1038/nrn1625) [↵](#)

[90] Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press. [↵](#)

[91] Dragatsis B et al. *Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training*. Nature. 2004.

DOI: [10.1038/427311a](https://doi.org/10.1038/427311a) [↵](#)

[92] Bliss TVP, Collingridge GL. *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus*. Nature. 1993.

DOI: [10.1038/361031a0](https://doi.org/10.1038/361031a0) ↵

[93] Selkoe DJ. *Alzheimer's disease is a synaptic failure*. Science. 2002;298(5594):789–791.

DOI: [10.1126/science.1074069](https://doi.org/10.1126/science.1074069)

PubMed: [PMID 12399581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12399581/) ↵

Energie für das Denken – Mitochondrien, Glukose und das energiehungrige Gehirn

Das menschliche Gehirn macht nur etwa zwei Prozent des Körpergewichts aus, verbraucht jedoch rund zwanzig Prozent der gesamten Energie des Organismus. Keine andere Struktur des Körpers benötigt im Verhältnis zu ihrer Masse derart große Energiemengen. Jede Wahrnehmung, jeder Gedanke, jede Erinnerung und jede Bewegung beruht letztlich auf biologischen Prozessen, die kontinuierlich Energie benötigen. Bereits kurze Unterbrechungen der Energieversorgung können zu schwerwiegenden neurologischen Störungen führen.^[94]

Anders als Muskeln oder Leber verfügt das Gehirn nur über äußerst begrenzte Energiereserven. Nervenzellen sind deshalb auf eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und energiereichen Nährstoffen angewiesen. Fällt diese Versorgung aus, beginnen bereits nach wenigen Minuten irreversible Schäden. Die außergewöhnliche Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Energiemangel verdeutlicht die zentrale Bedeutung eines funktionierenden Energiestoffwechsels für die Erhaltung kognitiver Leistungen.^[95]

Glukose – Der wichtigste Treibstoff des Gehirns

Unter normalen Bedingungen wird der überwiegende Teil der benötigten Energie aus **Glukose** gewonnen. Diese gelangt über die Blutbahn ins Gehirn und wird durch spezialisierte Transportproteine über die Blut-Hirn-Schranke in Nervenzellen und Gliazellen aufgenommen. Dort dient sie als Ausgangssubstrat für die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP), dem universellen Energieträger biologischer Systeme.^[96]

Die Bedeutung der Glukoseversorgung wird besonders deutlich, wenn der Blutzuckerspiegel stark absinkt. Bereits moderate Hypoglykämien können

Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, Gedächtnisprobleme und neurologische Ausfälle hervorrufen. Schwere Unterzuckerungen können zu Krampfanfällen, Bewusstlosigkeit oder bleibenden Hirnschäden führen.

Moderne PET-Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Hirnregionen bei Alzheimer bereits früh einen verminderten Glukosestoffwechsel aufweisen. Besonders betroffen sind Bereiche des Temporallappens, des posterioren cingulären Cortex sowie des Precuneus. Diese Veränderungen können oft Jahre vor einer klinischen Demenz nachgewiesen werden und gelten als wichtige Biomarker der Erkrankung.^[97]

Mitochondrien – Die Kraftwerke der Nervenzellen

Die eigentliche Energieproduktion erfolgt in den **Mitochondrien**, hochspezialisierten Organellen innerhalb der Zellen. Sie wandeln die in Nährstoffen gespeicherte Energie durch oxidative Phosphorylierung in ATP um. Nervenzellen besitzen aufgrund ihres enormen Energiebedarfs besonders viele Mitochondrien.^[98]

Mitochondrien übernehmen jedoch weit mehr Aufgaben als die reine Energieproduktion. Sie regulieren Kalziumhaushalt, Zellstoffwechsel, Signaltransduktion, antioxidative Abwehrmechanismen und die Einleitung programmierter Zelluntergänge. Störungen der mitochondrialen Funktion können daher weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit von Nervenzellen haben.

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass mitochondriale Dysfunktionen bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit auftreten. Verminderte ATP-Produktion, erhöhte Bildung freier Radikale und gestörte mitochondriale Dynamik könnten wesentlich zur Entstehung neurodegenerativer Prozesse beitragen.^[99]

Oxidativer Stress – Die Schattenseite der Energiegewinnung

Die mitochondriale Energieproduktion ist mit der Bildung sogenannter **reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)** verbunden. Diese Moleküle entstehen als natürliche Nebenprodukte des Energiestoffwechsels. In moderaten Mengen erfüllen sie wichtige physiologische Funktionen. Werden jedoch mehr freie Radikale gebildet als durch antioxidative Systeme neutralisiert werden können, entsteht oxidativer Stress.^[100]

Oxidativer Stress kann Proteine, Lipide, Zellmembranen und DNA schädigen. Viele

Untersuchungen zeigen, dass Marker oxidativer Schäden bei Alzheimer bereits früh erhöht sind. Ob oxidativer Stress Ursache, Folge oder Verstärker der Erkrankung ist, wird weiterhin intensiv erforscht. Wahrscheinlich besteht eine komplexe Wechselwirkung zwischen Amyloid, Tau, Entzündungsprozessen und oxidativen Mechanismen.

Insulin im Gehirn

Lange Zeit wurde Insulin fast ausschließlich als Hormon des Zuckerstoffwechsels betrachtet. Heute weiß man, dass Insulin auch im Gehirn zahlreiche Funktionen erfüllt. Es beeinflusst Synapsenbildung, Neuroplastizität, Gedächtnisbildung, Zellüberleben und den neuronalen Energiestoffwechsel. ^[101]

Insulinrezeptoren finden sich besonders zahlreich im Hippocampus und anderen Regionen, die für Lernen und Gedächtnis entscheidend sind. Störungen der Insulinsignalwege könnten daher direkte Auswirkungen auf kognitive Funktionen besitzen. Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung der Hypothese einer **zerebralen Insulinresistenz**, die von einigen Forschern sogar als eine Art „Typ-3-Diabetes“ des Gehirns beschrieben wurde. ^[102]

Die Hypothese des „Typ-3-Diabetes“

Mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung besitzen. Darüber hinaus finden sich bei vielen Alzheimer-Patienten Hinweise auf gestörte Insulinsignalwege im Gehirn. Diese Beobachtungen führten zur Hypothese, dass metabolische Störungen wesentlich zur Krankheitsentstehung beitragen könnten. ^[103]

Die Bezeichnung „Typ-3-Diabetes“ ist wissenschaftlich umstritten und wird nicht als offizielle Diagnose verwendet. Dennoch hat sie dazu beigetragen, die Aufmerksamkeit auf die enge Verbindung zwischen Stoffwechsel, Insulinsignalwegen und Neurodegeneration zu lenken.

Ketonkörper – Ein alternativer Brennstoff

Obwohl Glukose normalerweise die wichtigste Energiequelle des Gehirns darstellt, kann das Gehirn unter bestimmten Bedingungen auch **Ketonkörper** nutzen. Diese entstehen insbesondere während längerer Fastenperioden, bei kohlenhydratarmen Ernährungsformen oder unter bestimmten metabolischen Bedingungen. ^[104]

Da einige Alzheimer-Patienten eine verminderte Glukoseverwertung aufweisen, wird intensiv untersucht, ob alternative Energiequellen therapeutisch genutzt werden können. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, jedoch noch nicht ausreichend, um daraus allgemeingültige Therapieempfehlungen abzuleiten.

Warum der Energiestoffwechsel für Alzheimer so wichtig ist

Die klassische Alzheimer-Forschung konzentrierte sich lange Zeit vor allem auf Amyloid-Plaques und Tau-Ablagerungen. Moderne Konzepte betrachten die Erkrankung zunehmend als komplexe Systemstörung, bei der Energieversorgung, Mitochondrienfunktion, Entzündungsprozesse, Gefäßgesundheit und neuronale Netzwerke eng miteinander verknüpft sind.^[105]

Die Frage, ob metabolische Störungen Ursache oder Folge der Erkrankung sind, wird weiterhin diskutiert. Unbestritten ist jedoch, dass das Gehirn ohne eine stabile Energieversorgung weder Erinnerungen bilden noch neuronale Netzwerke erhalten kann. Der Energiestoffwechsel stellt damit einen zentralen Baustein im Verständnis der Alzheimer-Krankheit dar.

Im nächsten Abschnitt wenden wir uns einem weiteren entscheidenden Akteur zu: dem Immunsystem des Gehirns. Dort werden Mikroglia, Astrozyten und neuroinflammatorische Prozesse vorgestellt, die lange Zeit unterschätzt wurden und heute als zentrale Faktoren der Krankheitsentstehung gelten.

Literatur

[94] Attwell D, Laughlin SB. *An energy budget for signaling in the grey matter of the brain*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2001;21(10):1133–1145.

DOI: [10.1097/00004647-200110000-00001](https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001) ↵

[95] Magistretti PJ, Allaman I. *A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging*. Neuron. 2015.

DOI: [10.1016/j.neuron.2015.03.035](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035) ↵

[96] Mergenthaler P et al. *Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function*. Trends in Neurosciences. 2013.

DOI: [10.1016/j.tins.2013.07.001](https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001) ↵

[97] Mosconi L. *Brain glucose metabolism in the early stages of Alzheimer's disease*.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2005.

PubMed: [PMID 16078033](#) ↵

[98] Nunnari J, Suomalainen A. *Mitochondria: In sickness and in health*. Cell. 2012.

DOI: [10.1016/j.cell.2012.02.035](#) ↵

[99] Swerdlow RH. *Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease. 2018.

PubMed: [PMID 29480166](#) ↵

[100] Butterfield DA, Halliwell B. *Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease*. Nature Reviews Neuroscience. 2019.

DOI: [10.1038/s41583-019-0132-6](#) ↵

[101] Craft S, Watson GS. *Insulin and neurodegenerative disease*. Lancet Neurology. 2004.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(04\)00880-9](#) ↵

[102] de la Monte SM. *Insulin resistance and Alzheimer's disease*. BMB Reports. 2009.

PubMed: [PMID 19292977](#) ↵

[103] Biessels GJ, Despa F. *Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus*. Lancet Neurology. 2018.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30048-2](#) ↵

[104] Cunnane SC et al. *Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders*. Journal of Alzheimer's Disease. 2011.

PubMed: [PMID 21422576](#) ↵

[105] De Strooper B, Karran E. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell. 2016;164(4):603–615.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.056](#) ↵

Das Immunsystem des Gehirns – Mikroglia, Astrozyten und Neuroinflammation

Über viele Jahrzehnte galt das Gehirn als ein weitgehend vom Immunsystem isoliertes Organ. Die Blut-Hirn-Schranke wurde als nahezu undurchdringliche

Barriere betrachtet, die das zentrale Nervensystem vor den Einflüssen des übrigen Körpers schützt. Dieses Bild hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend verändert. Heute wissen wir, dass das Gehirn über ein hochspezialisiertes eigenes Immunsystem verfügt, das kontinuierlich die Integrität neuronaler Netzwerke überwacht, Schäden beseitigt und auf Bedrohungen reagiert. ^[106]

Dieses neuroimmunologische System ist für die normale Funktion des Gehirns unverzichtbar. Es schützt vor Infektionen, beseitigt Zelltrümmer, unterstützt Reparaturprozesse und reguliert die Kommunikation zwischen Nervenzellen. Gleichzeitig kann eine chronische Fehlregulation dieser Mechanismen zur Entstehung und Fortschreitung neurodegenerativer Erkrankungen beitragen. Insbesondere bei Alzheimer wird Neuroinflammation heute nicht mehr lediglich als Begleiterscheinung betrachtet, sondern als aktiver Bestandteil des Krankheitsgeschehens. ^[107]

Mikroglia – Die Wächter des Gehirns

Die wichtigsten Immunzellen des Gehirns sind die **Mikroglia**. Diese spezialisierten Zellen machen etwa zehn Prozent aller Zellen des zentralen Nervensystems aus und erfüllen eine Vielzahl lebenswichtiger Aufgaben. Im gesunden Gehirn befinden sie sich in einem permanenten Überwachungsmodus. Mit ihren hochbeweglichen Fortsätzen kontrollieren sie kontinuierlich ihre Umgebung und reagieren auf kleinste Veränderungen. ^[108]

Mikroglia werden häufig als die „Gärtner des Gehirns“ bezeichnet. Sie entfernen abgestorbene Zellen, beseitigen Zelltrümmer und unterstützen die Umgestaltung neuronaler Netzwerke. Während der Entwicklung spielen sie eine entscheidende Rolle beim sogenannten synaptischen Pruning, bei dem überschüssige synaptische Verbindungen entfernt werden, um effiziente neuronale Netzwerke zu schaffen. ^[109]

Darüber hinaus erkennen Mikroglia Krankheitserreger, Gewebeschäden und ungewöhnliche Proteinablagerungen. Werden solche Signale registriert, wechseln sie in einen aktivierten Zustand und setzen eine Vielzahl von Botenstoffen frei, die Entzündungsreaktionen koordinieren und weitere Abwehrmechanismen aktivieren.

Astrozyten – Mehr als nur Stützzellen

Lange Zeit wurden **Astrozyten** vor allem als passive Stützstrukturen betrachtet. Heute weiß man, dass sie zu den funktionell wichtigsten Zelltypen des Gehirns

gehören. Astrozyten regulieren die Zusammensetzung der extrazellulären Umgebung, versorgen Nervenzellen mit Energie, kontrollieren Neurotransmitterkonzentrationen und unterstützen die Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke.^[110]

Darüber hinaus stehen Astrozyten in engem Austausch mit Mikroglia und Nervenzellen. Sie können entzündliche Signale verstärken oder abschwächen und beeinflussen maßgeblich die Reaktion des Gehirns auf Verletzungen und neurodegenerative Prozesse. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass bestimmte Astrozytenpopulationen bei Alzheimer sowohl schützende als auch schädliche Wirkungen entfalten können.

Neuroinflammation – Wenn Schutz zur Gefahr wird

Entzündungen sind grundsätzlich ein wichtiger Bestandteil biologischer Abwehrmechanismen. Akute Entzündungsreaktionen dienen der Beseitigung von Krankheitserregern und Gewebeschäden und unterstützen Reparaturprozesse. Problematisch wird es jedoch, wenn Entzündungen chronisch werden oder nicht mehr angemessen reguliert werden können.^[111]

Bei Alzheimer finden sich zahlreiche Hinweise auf eine langanhaltende Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten. Diese Zellen produzieren entzündungsfördernde Zytokine, Chemokine und weitere Signalmoleküle. Während solche Reaktionen zunächst dem Schutz des Gewebes dienen können, besteht die Gefahr, dass eine chronische Aktivierung selbst zur Schädigung neuronaler Netzwerke beiträgt.

Heute wird angenommen, dass Neuroinflammation nicht lediglich eine Reaktion auf Amyloid-Ablagerungen darstellt. Vielmehr könnten Entzündungsprozesse selbst aktiv an der Entstehung, Ausbreitung und Verstärkung der Erkrankung beteiligt sein. Diese Erkenntnis hat zu einem grundlegenden Wandel des wissenschaftlichen Krankheitsverständnisses geführt.^[112]

TREM2 – Ein genetischer Schlüssel

Besonders eindrucksvoll wurde die Bedeutung des Immunsystems durch genetische Untersuchungen bestätigt. In den vergangenen Jahren identifizierten große Genomstudien zahlreiche Alzheimer-Risikogene, die direkt mit Funktionen von Mikroglia verbunden sind. Zu den wichtigsten gehört das Gen **TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2)**.^[113]

TREM2 reguliert die Aktivierung, Beweglichkeit und Phagozytosefähigkeit von Mikroglia. Bestimmte genetische Varianten erhöhen das Alzheimer-Risiko deutlich. Diese Beobachtung liefert starke Hinweise darauf, dass Fehlfunktionen mikroglialer Abwehrmechanismen aktiv zur Krankheitsentstehung beitragen können.

Die Entdeckung von TREM2 markierte einen Wendepunkt der Alzheimer-Forschung. Erstmals rückten Immunmechanismen in den Mittelpunkt eines Forschungsfeldes, das zuvor weitgehend von Amyloid- und Tau-Konzepten dominiert worden war.

Die Doppelrolle der Mikroglia

Eine der größten Herausforderungen besteht darin, dass Mikroglia sowohl schützende als auch schädliche Funktionen besitzen. Einerseits können sie Amyloid-Ablagerungen aufnehmen und entfernen. Andererseits kann eine chronische Aktivierung zur Freisetzung neurotoxischer Entzündungsmediatoren führen. Die Wirkung mikroglialer Aktivität hängt daher wesentlich vom Krankheitsstadium, der genetischen Ausstattung und den lokalen biologischen Bedingungen ab. [\[114\]](#)

Diese Doppelrolle erklärt, weshalb therapeutische Eingriffe in das Immunsystem des Gehirns besonders anspruchsvoll sind. Ziel ist nicht die vollständige Unterdrückung entzündlicher Prozesse, sondern die Wiederherstellung einer ausgewogenen und kontrollierten Immunantwort.

Das glymphatische System – Die Müllabfuhr des Gehirns

Zusätzliche Aufmerksamkeit erhielt in den vergangenen Jahren das sogenannte **glymphatische System**. Dieses Netzwerk unterstützt den Abtransport von Stoffwechselprodukten und potenziell schädlichen Proteinen aus dem Gehirn. Besonders während des Schlafes scheint dieser Reinigungsmechanismus aktiv zu sein. [\[115\]](#)

Störungen des glymphatischen Systems könnten zur Anreicherung von Amyloid- β und anderen Proteinen beitragen. Die Entdeckung dieser Prozesse hat das Interesse an Schlafqualität und zirkadianen Rhythmen als mögliche Einflussfaktoren auf die Alzheimer-Entwicklung erheblich verstärkt.

Ein neues Krankheitsmodell

Die moderne Alzheimer-Forschung betrachtet die Erkrankung zunehmend als

komplexes Zusammenspiel von Proteinfehlfaltungen, Stoffwechselstörungen, Gefäßveränderungen, Synapsenverlust und neuroimmunologischen Prozessen. Mikroglia und Astrozyten stehen dabei im Zentrum eines Netzwerks biologischer Wechselwirkungen, das die Krankheitsentwicklung über Jahrzehnte beeinflussen kann. ^[116]

Die Erkenntnis, dass das Immunsystem des Gehirns eine aktive Rolle spielt, eröffnet neue therapeutische Perspektiven. Zahlreiche Forschungsprogramme untersuchen derzeit, ob eine gezielte Modulation neuroimmunologischer Prozesse den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann.

Im nächsten Abschnitt widmen wir uns einem der bekanntesten Merkmale der Alzheimer-Krankheit: den Amyloid-Plaques. Dort wird erläutert, wie diese Proteinablagerungen entstehen, warum sie lange Zeit als Hauptursache der Erkrankung galten und weshalb ihre Rolle heute differenzierter bewertet wird.

Literatur

[106] Heneka MT et al. *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology. 2015;14(4):388–405.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)

PubMed: [PMID 25792098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792098/) ↵

[107] De Strooper B, Karran E. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell. 2016;164(4):603–615.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.056](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056) ↵

[108] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. *Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo*. Science. 2005.

DOI: [10.1126/science.1110647](https://doi.org/10.1126/science.1110647) ↵

[109] Paolicelli RC et al. *Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development*. Science. 2011.

DOI: [10.1126/science.1202529](https://doi.org/10.1126/science.1202529) ↵

[110] Verkhratsky A, Nedergaard M. *Physiology of Astroglia*. Physiological Reviews. 2018.

DOI: [10.1152/physrev.00042.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2016) ↵

[111] Medzhitov R. *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature. 2008.

DOI: [10.1038/nature07201](https://doi.org/10.1038/nature07201) ↵

[112] Heneka MT et al. 2015. *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. ↵

[113] Guerreiro R et al. *TREM2 variants in Alzheimer's disease*. NEJM. 2013.

DOI: [10.1056/NEJMoa1211851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211851)

PubMed: [PMID 23150934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23150934/) ↵

[114] Hansen DV et al. *Microglia in Alzheimer's disease*. Journal of Cell Biology. 2018.

DOI: [10.1083/jcb.201709069](https://doi.org/10.1083/jcb.201709069) ↵

[115] Iliff JJ et al. *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes*. Science Translational Medicine. 2012.

DOI: [10.1126/scitranslmed.3003748](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748) ↵

[116] De Strooper B, Karran E. 2016. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. ↵

Amyloid – Das Protein, das die Forschung jahrzehntelang dominierte

Kaum ein Molekül hat die Alzheimer-Forschung so stark geprägt wie **Amyloid-β (Aβ)**. Über Jahrzehnte stand dieses kleine Proteinfragment im Zentrum wissenschaftlicher Debatten, milliardenschwerer Forschungsprogramme und zahlreicher klinischer Studien. Für viele Forscher galt Amyloid lange Zeit als die eigentliche Ursache der Alzheimer-Krankheit. Andere betrachten es heute eher als einen wichtigen, aber nicht allein entscheidenden Bestandteil eines wesentlich komplexeren Krankheitsprozesses. Um diese Kontroverse zu verstehen, lohnt sich ein Blick auf die biologischen Grundlagen der Amyloid-Entstehung.^[117]

Bemerkenswert ist dabei, dass Amyloid-β kein körperfremder Stoff und auch kein Krankheitserreger ist. Es handelt sich vielmehr um ein körpereigenes Proteinfragment, das im gesunden Gehirn kontinuierlich gebildet und wieder abgebaut wird. Erst wenn dieses Gleichgewicht gestört wird, können sich krankhafte Ablagerungen entwickeln.

Das Amyloid-Vorläuferprotein (APP)

Der Ausgangspunkt der Amyloid-Bildung ist das sogenannte **Amyloid Precursor Protein (APP)**. Dieses große Transmembranprotein befindet sich in zahlreichen Zelltypen und ist besonders reichlich in Nervenzellen vertreten. Seine vollständige biologische Funktion ist bis heute nicht abschließend geklärt. Hinweise deuten darauf hin, dass APP an Zellwachstum, Synapsenbildung, neuronaler Reparatur und Signalübertragung beteiligt ist. ^[118]

APP selbst ist nicht schädlich. Entscheidend ist vielmehr die Art und Weise, wie dieses Protein von verschiedenen Enzymen verarbeitet wird. Dabei existieren grundsätzlich zwei unterschiedliche Stoffwechselwege: ein physiologischer, überwiegend harmloser Weg und ein alternativer Weg, bei dem Amyloid- β entsteht.

Der nicht-amyloidogene Weg

Unter normalen Bedingungen wird APP häufig zunächst durch die α -**Sekretase** gespalten. Diese Spaltung erfolgt innerhalb des späteren Amyloid-Bereichs und verhindert dadurch die Entstehung von Amyloid- β . Die entstehenden Fragmente erfüllen vermutlich verschiedene physiologische Funktionen und gelten überwiegend als unproblematisch. ^[119]

Dieser Verarbeitungsweg wird als **nicht-amyloidogener Stoffwechselweg** bezeichnet. Solange APP überwiegend auf diese Weise verarbeitet wird, entstehen keine relevanten Amyloid-Ablagerungen.

Der amyloidogene Weg

Anders verhält es sich beim sogenannten **amyloidogenen Stoffwechselweg**. Hier erfolgt zunächst eine Spaltung durch die β -Sekretase (BACE1). Anschließend wird das verbleibende Proteinfragment durch den γ -Sekretase-Komplex weiter verarbeitet. Dabei entstehen unterschiedlich lange Amyloid- β -Peptide, insbesondere A β 40 und A β 42. ^[120]

Von besonderem Interesse ist A β 42. Dieses Peptid besitzt eine deutlich höhere Tendenz zur Aggregation als die kürzere Form A β 40. Es neigt dazu, sich zusammenzulagern und größere Proteinstrukturen zu bilden. Genau diese Eigenschaft steht im Mittelpunkt der Alzheimer-Forschung.

Von Monomeren zu Plaques

Amyloid- β entsteht zunächst als einzelnes lösliches Molekül, sogenanntes Monomer. Mehrere Monomere können sich jedoch zu kleinen Aggregaten zusammenschließen, die als **Oligomere** bezeichnet werden. Im weiteren Verlauf entstehen größere Fibrillen und schließlich die charakteristischen Amyloid-Plaques, die bereits Alois Alzheimer Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben hatte. ^[121]

Interessanterweise betrachtet die moderne Forschung die sichtbaren Plaques nicht mehr zwangsläufig als die toxischste Form des Amyloids. Viele Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass insbesondere die kleinen löslichen Oligomere für synaptische Funktionsstörungen verantwortlich sein könnten. Diese Oligomere können die Kommunikation zwischen Nervenzellen beeinträchtigen, lange bevor größere Plaques entstehen. ^[122]

Die Amyloid-Hypothese

In den 1990er-Jahren entwickelte sich aus diesen Erkenntnissen die sogenannte **Amyloid-Hypothese**. Nach diesem Modell steht die Anreicherung von Amyloid- β am Beginn einer biologischen Kaskade, die schließlich zu Tau-Pathologie, Synapsenverlust, Neurodegeneration und Demenz führt. ^[123]

Unterstützt wurde diese Hypothese durch genetische Befunde. Mutationen im APP-Gen sowie in den Genen PSEN1 und PSEN2 führen zu seltenen familiären Formen der Alzheimer-Krankheit. Diese Mutationen erhöhen die Produktion oder Aggregationsneigung von Amyloid- β und verursachen häufig bereits in relativ jungen Jahren eine Demenz. Diese Beobachtungen gelten bis heute als eines der stärksten Argumente für die zentrale Bedeutung des Amyloids. ^[124]

Die Grenzen der Amyloid-Hypothese

Trotz ihrer Erfolge konnte die Amyloid-Hypothese viele Beobachtungen nicht vollständig erklären. Zahlreiche ältere Menschen weisen erhebliche Amyloid-Ablagerungen auf, entwickeln jedoch niemals eine Demenz. Umgekehrt korreliert die Menge sichtbarer Plaques oft nur begrenzt mit dem tatsächlichen Ausmaß kognitiver Einschränkungen. ^[125]

Hinzu kommt, dass zahlreiche klinische Studien zwar eine deutliche Reduktion von Amyloid-Plaques erreichten, die klinischen Verbesserungen jedoch häufig geringer

ausfielen als ursprünglich erwartet. Diese Erfahrungen führten zu einer differenzierteren Sichtweise und machten deutlich, dass Amyloid vermutlich nur ein Teil eines wesentlich komplexeren Krankheitsnetzwerks ist.

Ein Paradigmenwechsel, aber keine Widerlegung

Die moderne Forschung hat die Amyloid-Hypothese nicht verworfen, sondern erweitert. Heute betrachten viele Wissenschaftler Amyloid als einen wichtigen Auslöser innerhalb eines multifaktoriellen Prozesses, an dem zusätzlich Tau-Pathologie, Neuroinflammation, vaskuläre Faktoren, Stoffwechselstörungen, genetische Einflüsse und synaptische Dysfunktionen beteiligt sind.^[126]

Amyloid steht damit weiterhin im Zentrum der Alzheimer-Forschung – allerdings nicht mehr als alleinige Erklärung. Die aktuelle Sichtweise beschreibt die Erkrankung als komplexes biologisches Netzwerk, in dem Amyloid eine wichtige, aber nicht exklusive Rolle spielt.

Im nächsten Abschnitt betrachten wir die Entstehung von Amyloid- β im Detail. Dort geht es um β - und γ -Sekretasen, genetische Risikofaktoren und die Frage, weshalb manche Menschen deutlich mehr Amyloid ansammeln als andere.

Literatur

[117] Selkoe DJ, Hardy J. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Molecular Medicine. 2016;8(6):595–608.

DOI: [10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210)

PubMed: [PMID 27025652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025652/) ↵

[118] Müller UC, Deller T, Korte M. *Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family*. Nature Reviews Neuroscience. 2017.

DOI: [10.1038/nrn.2017.29](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.29) ↵

[119] Chow VW et al. *An overview of APP processing enzymes and products*. Neuromolecular Medicine. 2010.

PubMed: [PMID 20232515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20232515/) ↵

[120] Vassar R et al. *Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE*. Science. 1999.

DOI: [10.1126/science.286.5440.735](https://doi.org/10.1126/science.286.5440.735) ↵

[121] Alzheimer A. *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. 1907. [↵](#)

[122] Walsh DM, Selkoe DJ. *Amyloid β oligomers – a decade of discovery*. Journal of Neurochemistry. 2007.

DOI: [10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x) [↵](#)

[123] Hardy JA, Higgins GA. *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science. 1992.

DOI: [10.1126/science.1566067](https://doi.org/10.1126/science.1566067) [↵](#)

[124] Bateman RJ et al. *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. NEJM. 2012.

DOI: [10.1056/NEJMoa1202753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753) [↵](#)

[125] Jack CR Jr et al. *Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology. 2013.

PubMed: [PMID 23684092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684092/) [↵](#)

[126] De Strooper B, Karran E. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell. 2016;164(4):603–615.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.056](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056) [↵](#)

APP, β -Sekretase und γ -Sekretase – Wie Amyloid überhaupt entsteht

Um die Bedeutung von Amyloid- β für die Alzheimer-Krankheit zu verstehen, genügt es nicht, die Ablagerungen im Gehirn zu betrachten. Entscheidend ist die Frage, wie dieses Proteinfragment überhaupt entsteht. Die Antwort führt tief in die molekularen Mechanismen der Nervenzelle und zu einem komplexen Zusammenspiel von Enzymen, Zellmembranen und genetischen Faktoren. [\[127\]](#)

Im Zentrum dieses Prozesses steht das bereits im vorherigen Abschnitt erwähnte **Amyloid Precursor Protein (APP)**. APP ist ein großes Membranprotein, das in vielen Geweben vorkommt, jedoch besonders stark im Nervensystem exprimiert wird. Es durchspannt die Zellmembran und besitzt sowohl einen außerhalb als auch einen innerhalb der Zelle gelegenen Abschnitt. Obwohl seine vollständige biologische Funktion bis heute nicht vollständig geklärt ist, gibt es Hinweise auf Rollen bei Synapsenbildung, Zelladhäsion, neuronaler Entwicklung und

Reparaturprozessen.^[128]

Die zwei Wege der APP-Verarbeitung

APP kann grundsätzlich auf zwei unterschiedliche Arten verarbeitet werden. Der erste Weg gilt als physiologisch und verhindert die Bildung von Amyloid- β . Der zweite Weg führt zur Entstehung jener Proteinfragmente, die später mit Alzheimer in Verbindung gebracht werden.^[129]

Beim **nicht-amyloidogenen Weg** erfolgt die erste Spaltung durch die α -Sekretase. Diese schneidet APP innerhalb jener Sequenz, aus der später Amyloid- β entstehen könnte. Dadurch wird die Bildung des Amyloid-Peptids bereits im Ansatz verhindert. Die entstehenden Fragmente besitzen teilweise sogar neuroprotektive Eigenschaften und unterstützen möglicherweise Synapsenfunktion und neuronales Überleben.^[130]

Anders verhält es sich beim **amyloidogenen Weg**. Hier erfolgt die erste Spaltung durch die β -Sekretase. Dadurch entsteht ein Zwischenprodukt, das anschließend durch den γ -Sekretase-Komplex weiter verarbeitet wird. Erst diese zweite Spaltung setzt die eigentlichen Amyloid- β -Peptide frei.^[131]

Die β -Sekretase (BACE1)

Die β -Sekretase wird auch als **BACE1 (Beta-Site APP Cleaving Enzyme 1)** bezeichnet. Ihre Entdeckung Ende der 1990er-Jahre galt als Meilenstein der Alzheimer-Forschung. Da BACE1 den ersten und unverzichtbaren Schritt der Amyloid-Bildung katalysiert, erschien das Enzym lange Zeit als ideales therapeutisches Ziel.^[132]

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass eine Verringerung der BACE1-Aktivität die Bildung von Amyloid- β deutlich reduzieren kann. Entsprechend wurden zahlreiche Medikamente entwickelt, die dieses Enzym hemmen sollten. Die klinischen Ergebnisse fielen jedoch enttäuschender aus als erwartet. Einige Wirkstoffe reduzierten zwar die Amyloid-Produktion, führten jedoch zu unerwarteten Nebenwirkungen oder zeigten keinen ausreichenden klinischen Nutzen.^[133]

Diese Erfahrungen verdeutlichten, dass BACE1 offenbar nicht ausschließlich an der Amyloid-Bildung beteiligt ist, sondern auch wichtige physiologische Funktionen erfüllt. Eine vollständige Blockade des Enzyms könnte daher unerwünschte Folgen für neuronale Netzwerke haben.

Der γ -Sekretase-Komplex

Nach der Spaltung durch BACE1 übernimmt die γ -**Sekretase** die weitere Verarbeitung. Anders als BACE1 handelt es sich hierbei nicht um ein einzelnes Enzym, sondern um einen komplexen Proteinkomplex aus mehreren Untereinheiten. Die wichtigste Komponente ist das Protein **Presenilin**, das die eigentliche katalytische Aktivität vermittelt. [\[134\]](#)

Die γ -Sekretase schneidet APP an unterschiedlichen Stellen innerhalb der Zellmembran. Dadurch entstehen Amyloid-Peptide unterschiedlicher Länge. Die beiden wichtigsten Formen sind A β 40 und A β 42. Während A β 40 mengenmäßig dominiert, besitzt A β 42 eine deutlich höhere Neigung zur Aggregation und wird deshalb als besonders krankheitsrelevant betrachtet. [\[135\]](#)

Ähnlich wie bei BACE1 erwies sich die therapeutische Hemmung der γ -Sekretase als schwierig. Das Enzym verarbeitet zahlreiche weitere Proteine, darunter den Notch-Rezeptor, der für Zellentwicklung und Gewebemöostase von zentraler Bedeutung ist. Frühere γ -Sekretase-Inhibitoren führten deshalb häufig zu erheblichen Nebenwirkungen. [\[136\]](#)

Familiäre Alzheimer-Erkrankungen und Presenilin-Mutationen

Besonders eindrucksvoll wird die Bedeutung der APP-Verarbeitung durch seltene familiäre Formen der Alzheimer-Krankheit. Mutationen in den Genen **APP**, **PSEN1** und **PSEN2** verändern die Verarbeitung des Amyloid-Vorläuferproteins und führen häufig zu einer erhöhten Produktion von A β 42 oder zu einem erhöhten Verhältnis von A β 42 zu A β 40. [\[137\]](#)

Betroffene entwickeln oft bereits zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr eine Demenz. Diese seltenen Erkrankungsformen liefern starke Hinweise darauf, dass Veränderungen des Amyloid-Stoffwechsels tatsächlich eine ursächliche Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen können. Gleichzeitig repräsentieren sie jedoch nur einen sehr kleinen Teil aller Alzheimer-Fälle.

Warum sammelt sich Amyloid an?

Die Entstehung von Amyloid-Ablagerungen beruht nicht zwangsläufig auf einer erhöhten Produktion. Ebenso wichtig kann eine verminderte Entfernung der Peptide sein. Das Gehirn verfügt über verschiedene Mechanismen zum Abbau und

Abtransport von Amyloid- β , darunter enzymatische Abbauewege, Mikroglia-vermittelte Phagozytose sowie das lymphatische System. ^[138]

Mit zunehmendem Alter können diese Systeme an Effizienz verlieren. Genetische Faktoren, vaskuläre Veränderungen, Schlafstörungen und andere Einflüsse könnten zusätzlich dazu beitragen, dass Amyloid schneller entsteht als entfernt wird. Viele Forscher betrachten die Erkrankung deshalb heute als Störung des Gleichgewichts zwischen Produktion und Elimination.

Ein komplexes biologisches Gleichgewicht

Die moderne Sichtweise unterscheidet sich deutlich von den frühen Konzepten der Amyloid-Forschung. APP, BACE1 und γ -Sekretase werden heute nicht mehr ausschließlich als Krankheitsfaktoren betrachtet. Vielmehr handelt es sich um Bestandteile eines komplexen physiologischen Systems, das unter normalen Bedingungen wichtige Funktionen erfüllt. Alzheimer entsteht vermutlich nicht durch die bloße Existenz dieser Prozesse, sondern durch ihre langfristige Fehlregulation. ^[139]

Diese Erkenntnis erklärt, weshalb viele therapeutische Ansätze schwieriger umzusetzen sind als ursprünglich angenommen. Die Herausforderung besteht nicht darin, APP oder Sekretasen vollständig auszuschalten, sondern krankheitsrelevante Prozesse gezielt zu beeinflussen, ohne essenzielle physiologische Funktionen zu stören.

Im nächsten Abschnitt wenden wir uns den kleinsten und vermutlich gefährlichsten Amyloid-Strukturen zu: den löslichen Oligomeren. Viele Wissenschaftler betrachten sie heute als die eigentlichen Hauptverursacher synaptischer Funktionsstörungen und kognitiver Defizite.

Literatur

[127] Selkoe DJ, Hardy J. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Molecular Medicine. 2016;8(6):595–608.

DOI: [10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210) ↵

[128] Müller UC, Deller T, Korte M. *Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family*. Nature Reviews Neuroscience. 2017.

DOI: [10.1038/nrn.2017.29](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.29) ↵

- [129] Chow VW et al. *An overview of APP processing enzymes and products*. Neuromolecular Medicine. 2010.
PubMed: [PMID 20232515](#) ↵
- [130] Postina R. *A closer look at alpha-secretase*. Current Alzheimer Research. 2008.
PubMed: [PMID 18288936](#) ↵
- [131] Vassar R et al. *Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE*. Science. 1999.
DOI: [10.1126/science.286.5440.735](#) ↵
- [132] Vassar R. *BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease*. Alzheimer's Research & Therapy. 2014.
DOI: [10.1186/alzrt259](#) ↵
- [133] Egan MF et al. *Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease*. NEJM. 2018.
DOI: [10.1056/NEJMoa1706441](#) ↵
- [134] De Strooper B. *APH-1, PEN-2, and nicastrin with presenilin generate an active gamma-secretase complex*. Neuron. 2003.
PubMed: [PMID 12663009](#) ↵
- [135] Haass C, Selkoe DJ. *Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007.
DOI: [10.1038/nrm2101](#) ↵
- [136] Doody RS et al. *A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease*. NEJM. 2013.
DOI: [10.1056/NEJMoa1210951](#) ↵
- [137] Bateman RJ et al. *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. NEJM. 2012.
DOI: [10.1056/NEJMoa1202753](#) ↵
- [138] Iliff JJ et al. *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes*. Science Translational Medicine. 2012.

DOI: [10.1126/scitranslmed.3003748](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748) ↵

[139] De Strooper B, Karran E. *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell. 2016;164(4):603–615.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.056](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056) ↵

Oligomere, Fibrillen und Plaques – Welche Amyloidform ist wirklich gefährlich?

Als Alois Alzheimer im Jahr 1906 erstmals die charakteristischen Plaques im Gehirn seiner Patientin Auguste Deter beschrieb, schien die Sache zunächst eindeutig: Die sichtbaren Proteinablagerungen mussten die Ursache der Erkrankung sein. Über viele Jahrzehnte konzentrierte sich die Forschung deshalb vor allem auf jene großen Amyloid-Plaques, die sich mikroskopisch leicht nachweisen lassen. Mit zunehmendem wissenschaftlichem Verständnis wurde jedoch deutlich, dass die Situation wesentlich komplexer ist. ^[140]

Heute wissen wir, dass Amyloid- β in verschiedenen strukturellen Formen existiert. Diese unterscheiden sich nicht nur in ihrer Größe und Zusammensetzung, sondern auch in ihren biologischen Eigenschaften. Die zentrale Frage lautet daher nicht mehr ausschließlich, ob Amyloid vorhanden ist, sondern welche Form des Amyloids tatsächlich die größte Schädigung verursacht.

Vom einzelnen Molekül zur Plaque

Amyloid- β entsteht zunächst als einzelnes lösliches Proteinfragment, ein sogenanntes **Monomer**. Diese Form wird auch im gesunden Gehirn kontinuierlich gebildet und normalerweise effizient entfernt. Einzelne Monomere gelten nicht als krankheitsverursachend und könnten sogar physiologische Funktionen erfüllen, die bislang noch nicht vollständig verstanden sind. ^[141]

Unter bestimmten Bedingungen beginnen Amyloid-Monomere jedoch miteinander zu interagieren. Mehrere Moleküle lagern sich zu kleinen Verbänden zusammen, die als **Oligomere** bezeichnet werden. Diese Strukturen bestehen häufig aus wenigen bis einigen Dutzend Amyloid-Molekülen und bleiben zunächst löslich. Im weiteren Verlauf können größere Aggregate entstehen, die sich zu länglichen Proteinfasern organisieren. Diese werden als **Fibrillen** bezeichnet. ^[142]

Durch fortschreitende Aggregation bilden sich schließlich die bekannten **Amyloid-Plaques**, die mikroskopisch als dichte Ablagerungen im Gehirngewebe sichtbar werden. Dieser Prozess kann sich über viele Jahre oder Jahrzehnte erstrecken.

Warum Plaques allein das Rätsel nicht lösen

Lange Zeit galt die Anzahl der Plaques als Maß für die Schwere der Erkrankung. Mit zunehmender Verfügbarkeit moderner Bildgebungsverfahren und neuropathologischer Untersuchungen zeigte sich jedoch ein überraschendes Problem: Die Menge der Plaques korreliert oft nur begrenzt mit dem tatsächlichen Ausmaß kognitiver Einschränkungen. ^[143]

Einige ältere Menschen weisen erhebliche Amyloid-Ablagerungen auf, ohne jemals eine Demenz zu entwickeln. Andere zeigen vergleichsweise geringe Plaquemengen, leiden jedoch unter ausgeprägten kognitiven Defiziten. Diese Beobachtungen führten zu der Vermutung, dass nicht die Plaques selbst die eigentlichen Hauptverursacher der Krankheit sein könnten.

Die Entdeckung der Oligomer-Hypothese

Ab den späten 1990er- und frühen 2000er-Jahren rückten die löslichen Amyloid-Oligomere zunehmend in den Fokus der Forschung. Zahlreiche Experimente zeigten, dass bereits geringe Konzentrationen dieser kleinen Aggregate erhebliche Auswirkungen auf die Funktion von Nervenzellen haben können. Im Gegensatz zu den relativ stabilen Plaques sind Oligomere beweglich und können direkt mit Synapsen interagieren. ^[144]

Diese Beobachtung führte zur sogenannten **Oligomer-Hypothese**. Nach diesem Modell sind nicht die großen sichtbaren Plaques die primären Schädiger, sondern die wesentlich kleineren löslichen Amyloid-Aggregate. Plaques könnten in diesem Zusammenhang sogar teilweise eine Art Endlager darstellen, in dem potenziell toxische Oligomere gebunden werden.

Wie Oligomere Synapsen schädigen

Synapsen sind die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen und bilden die Grundlage von Lernen, Gedächtnis und Informationsverarbeitung. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Amyloid-Oligomere gezielt synaptische Funktionen beeinträchtigen können. Sie stören die Signalübertragung, beeinflussen Rezeptorsysteme,

verändern Kalziumströme und beeinträchtigen die Langzeitpotenzierung, einen der wichtigsten Mechanismen der Gedächtnisbildung. ^[145]

Besonders bedeutsam ist, dass solche Störungen bereits auftreten können, bevor größere strukturelle Hirnschäden sichtbar werden. Dies könnte erklären, weshalb kognitive Defizite teilweise bereits in sehr frühen Krankheitsstadien auftreten, lange bevor ausgeprägte Hirnatrophien nachweisbar sind.

Fibrillen – Die Übergangsform

Zwischen Oligomeren und Plaques stehen die **Amyloid-Fibrillen**. Diese länglichen Proteinstrukturen bilden das Gerüst der späteren Plaques und besitzen charakteristische β -Faltblatt-Strukturen. Fibrillen gelten als relativ stabile Aggregate und werden häufig als Zwischenstufe der Amyloid-Aggregation betrachtet. ^[146]

Ihre genaue biologische Bedeutung wird weiterhin untersucht. Wahrscheinlich tragen sie sowohl zur Bildung größerer Ablagerungen als auch zur Freisetzung neuer Oligomere bei. Dadurch könnten sie eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung pathologischer Prozesse spielen.

Plaques als Endlager?

Eine der interessantesten Entwicklungen der vergangenen Jahre betrifft die mögliche Schutzfunktion von Plaques. Einige Forscher argumentieren, dass die Bildung großer Plaques nicht ausschließlich schädlich sein muss. Indem toxische Oligomere in größere Ablagerungen eingebunden werden, könnte ihre unmittelbare biologische Aktivität teilweise reduziert werden. ^[147]

Diese Hypothese bedeutet nicht, dass Plaques harmlos wären. Vielmehr verdeutlicht sie die Komplexität der Erkrankung. Die bloße Entfernung sichtbarer Plaques garantiert nicht zwangsläufig eine Verbesserung der kognitiven Funktion, wenn weiterhin toxische Oligomere vorhanden sind oder andere krankheitsrelevante Prozesse fortbestehen.

Was sagen die modernen Antikörpertherapien?

Die Entwicklung neuer Anti-Amyloid-Antikörper hat zusätzliche Hinweise auf die Bedeutung unterschiedlicher Amyloidformen geliefert. Einige dieser Antikörper erkennen bevorzugt lösliche Oligomere, andere binden stärker an fibrilläre

Ablagerungen oder Plaques. Die unterschiedlichen klinischen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Zielstruktur entscheidend für den therapeutischen Erfolg sein könnte. ^[148]

Gleichzeitig zeigen die bisherigen Erfahrungen, dass die Reduktion von Amyloid allein häufig nicht ausreicht, um die Erkrankung vollständig aufzuhalten. Dies unterstreicht erneut die Bedeutung weiterer Faktoren wie Tau-Pathologie, Neuroinflammation, vaskulärer Veränderungen und Stoffwechselstörungen.

Die aktuelle Sichtweise

Heute besteht unter vielen Forschern ein weitgehender Konsens darüber, dass die verschiedenen Amyloidformen unterschiedliche biologische Wirkungen besitzen. Monomere gelten überwiegend als physiologisch. Oligomere werden häufig als die neurotoxischsten Formen betrachtet. Fibrillen spielen eine wichtige Rolle bei der Aggregation und Plaquebildung. Plaques selbst repräsentieren schließlich die sichtbarste, aber möglicherweise nicht die schädlichste Manifestation des Amyloid-Stoffwechsels. ^[149]

Die Frage, welche Amyloidform letztlich die größte Bedeutung für die Krankheitsentstehung besitzt, ist noch nicht vollständig beantwortet. Die verfügbaren Daten sprechen jedoch zunehmend dafür, dass die eigentlichen Angriffe auf Gedächtnis und Synapsen bereits auf einer mikroskopischen Ebene stattfinden – lange bevor Plaques sichtbar werden.

Im nächsten Abschnitt wenden wir uns den genetischen Grundlagen der Amyloid-Biologie zu. Dort geht es um APOE, den stärksten genetischen Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Krankheit, sowie um die Frage, weshalb manche Menschen deutlich anfälliger für Amyloid-Ablagerungen sind als andere.

Literatur

[140] Alzheimer A. *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. 1907. [↵](#)

[141] Selkoe DJ. *Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior*. Behavioural Brain Research. 2008.

DOI: [10.1016/j.bbr.2008.02.016](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.016) [↵](#)

[142] Haass C, Selkoe DJ. *Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons*

from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007.

DOI: [10.1038/nrm2101](https://doi.org/10.1038/nrm2101) ↵

[143] Jack CR Jr et al. *Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology. 2013.

PubMed: [PMID 23684092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684092/) ↵

[144] Walsh DM, Selkoe DJ. *Amyloid β oligomers – a decade of discovery*. Journal of Neurochemistry. 2007.

DOI: [10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x) ↵

[145] Shankar GM et al. *Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory*. Nature Medicine. 2008.

DOI: [10.1038/nm1782](https://doi.org/10.1038/nm1782)

PubMed: [PMID 18568035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568035/) ↵

[146] Knowles TPJ et al. *An analytical solution to the kinetics of breakable filament assembly*. Science. 2009.

DOI: [10.1126/science.1168544](https://doi.org/10.1126/science.1168544) ↵

[147] Mucke L, Selkoe DJ. *Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012.

DOI: [10.1101/cshperspect.a006338](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006338) ↵

[148] van Dyck CH et al. *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. NEJM. 2023.

DOI: [10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948) ↵

[149] Selkoe DJ, Hardy J. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Molecular Medicine. 2016;8(6):595–608.

DOI: [10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210) ↵

APOE4 – Das wichtigste genetische Risiko für Alzheimer

Während seltene Mutationen in den Genen APP, PSEN1 oder PSEN2 familiäre Formen der Alzheimer-Krankheit verursachen können, erklären sie nur einen sehr kleinen Teil aller Erkrankungsfälle. Die überwiegende Mehrheit der Betroffenen entwickelt eine sogenannte sporadische Alzheimer-Erkrankung, bei der kein einzelnes ursächliches Gen existiert. Dennoch spielt die Genetik auch hier eine

bedeutende Rolle. Unter allen bislang bekannten genetischen Risikofaktoren besitzt ein Gen eine herausragende Bedeutung: **APOE**.^[150]

Das Apolipoprotein-E-Gen wurde bereits in den 1990er-Jahren als stärkster genetischer Risikofaktor für die sporadische Alzheimer-Krankheit identifiziert. Seitdem gehört es zu den intensivsten erforschten Genen der gesamten Neurodegeneration. Seine Bedeutung reicht weit über den Amyloid-Stoffwechsel hinaus und umfasst Lipidtransport, Neuroinflammation, Synapsenfunktion, Gefäßgesundheit und möglicherweise sogar die Reaktion auf therapeutische Interventionen.^[151]

Was ist Apolipoprotein E?

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein Transportprotein für Cholesterin und andere Lipide. Im Gehirn wird es vor allem von Astrozyten produziert und dient dazu, Nervenzellen mit wichtigen Fettbestandteilen zu versorgen. Diese Lipide werden für Zellmembranen, Synapsenbildung, Reparaturprozesse und zahlreiche weitere Funktionen benötigt.^[152]

Da das Gehirn seinen Cholesterinstoffwechsel weitgehend unabhängig vom übrigen Körper organisiert, spielt ApoE dort eine besonders zentrale Rolle. Veränderungen dieses Systems können daher weitreichende Folgen für neuronale Netzwerke haben.

Die drei APOE-Varianten

Das APOE-Gen existiert in drei häufigen Varianten, den sogenannten Allelen:

- **APOE2**
- **APOE3**
- **APOE4**

Jeder Mensch besitzt zwei Kopien des APOE-Gens, eine von jedem Elternteil. Daraus ergeben sich verschiedene Kombinationen wie APOE3/3, APOE3/4 oder APOE4/4. Die häufigste Variante in vielen Bevölkerungen ist APOE3.^[153]

Bemerkenswert ist, dass diese Varianten sich nur durch minimale Unterschiede in ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden. Dennoch haben diese kleinen strukturellen Veränderungen erhebliche biologische Konsequenzen.

APOE2 – Der schützende Faktor

APOE2 ist die seltenste der drei Hauptvarianten. Zahlreiche Studien zeigen, dass Träger dieses Allels ein reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit aufweisen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden, könnten jedoch mit einer verbesserten Amyloid-Elimination, günstigeren Entzündungsprofilen und einer höheren Widerstandsfähigkeit neuronaler Netzwerke zusammenhängen. [\[154\]](#)

APOE2 bietet keinen vollständigen Schutz vor Demenz, beeinflusst jedoch das Erkrankungsrisiko statistisch in günstiger Richtung.

APOE3 – Die neutrale Referenz

APOE3 gilt als die häufigste und biologisch weitgehend neutrale Variante. Die meisten populationsbezogenen Risikoberechnungen orientieren sich an Personen mit dem Genotyp APOE3/3. Diese Variante wird häufig als Referenz verwendet, um die Auswirkungen von APOE2 oder APOE4 zu beurteilen. [\[155\]](#)

APOE4 – Das Risikogen

Besondere Aufmerksamkeit erhält APOE4. Menschen mit einer APOE4-Kopie besitzen im Durchschnitt ein deutlich erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Alzheimer zu erkranken. Bei Personen mit zwei APOE4-Kopien steigt dieses Risiko noch weiter an. Zusätzlich tritt die Erkrankung bei vielen Trägern früher auf als bei Personen ohne APOE4. [\[156\]](#)

Wichtig ist jedoch, dass APOE4 keine Diagnose darstellt. Viele APOE4-Träger entwickeln niemals eine Demenz, während zahlreiche Alzheimer-Patienten überhaupt keine APOE4-Variante besitzen. Das Gen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung, bestimmt ihr Auftreten jedoch nicht zwangsläufig.

APOE4 und Amyloid-Clearance

Eine der wichtigsten Funktionen von ApoE betrifft die Entfernung von Amyloid- β aus dem Gehirn. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass APOE4 die Clearance von Amyloid weniger effizient unterstützt als APOE2 oder APOE3. Dadurch können sich Amyloid-Ablagerungen früher und stärker entwickeln. [\[157\]](#)

Bildgebungsstudien belegen, dass APOE4-Träger häufig bereits Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome erhöhte Amyloid-Belastungen aufweisen. Diese Beobachtung gilt als eine der wichtigsten biologischen Verbindungen zwischen APOE4 und Alzheimer.

Mehr als nur Amyloid

Die Bedeutung von APOE4 beschränkt sich jedoch nicht auf den Amyloid-Stoffwechsel. Neuere Untersuchungen zeigen Einflüsse auf zahlreiche weitere Krankheitsmechanismen. Hierzu gehören Veränderungen der Mikroglia-Aktivität, verstärkte Neuroinflammation, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Beeinträchtigungen des Lipidstoffwechsels, synaptische Dysfunktionen sowie möglicherweise eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Tau-Pathologien. ^[158]

Diese Erkenntnisse haben das Verständnis von APOE4 grundlegend verändert. Das Gen wird heute nicht mehr lediglich als Amyloid-Risikofaktor betrachtet, sondern als zentraler Regulator zahlreicher biologischer Prozesse, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

Gene sind kein Schicksal

Die Entdeckung von APOE4 führte zunächst zu der Befürchtung, genetische Faktoren könnten den Krankheitsverlauf weitgehend festlegen. Die aktuelle Forschung zeichnet jedoch ein differenzierteres Bild. Selbst bei genetisch erhöhtem Risiko beeinflussen zahlreiche weitere Faktoren die tatsächliche Krankheitsentwicklung. Hierzu zählen Bildung, körperliche Aktivität, vaskuläre Gesundheit, Ernährung, Schlafqualität, soziale Teilhabe und weitere Umweltfaktoren. ^[159]

Viele Wissenschaftler betrachten Alzheimer deshalb als Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels genetischer Veranlagung und lebenslanger Umwelteinflüsse. APOE4 erhöht die Vulnerabilität des Gehirns, bestimmt jedoch nicht zwangsläufig dessen Zukunft.

Genetische Tests – Chancen und Grenzen

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit genetischer Analysen stellt sich die Frage, ob APOE-Tests routinemäßig eingesetzt werden sollten. Gegenwärtig empfehlen die meisten Fachgesellschaften eine zurückhaltende Nutzung außerhalb spezieller

wissenschaftlicher oder klinischer Situationen. Der Grund liegt darin, dass APOE lediglich Wahrscheinlichkeiten beschreibt und keine sichere Vorhersage über die individuelle Krankheitsentwicklung erlaubt. ^[160]

Gleichzeitig gewinnt die genetische Information im Kontext neuer Präventions- und Therapiekonzepte zunehmend an Bedeutung. Künftige personalisierte Behandlungsstrategien könnten genetische Risikoprofile stärker berücksichtigen als bisher.

Von der Genetik zur Prävention

Die Geschichte von APOE4 verdeutlicht eine zentrale Erkenntnis der modernen Alzheimer-Forschung: Selbst starke genetische Risikofaktoren wirken nicht isoliert. Sie beeinflussen biologische Prozesse, die wiederum durch zahlreiche Lebensstil- und Umweltfaktoren moduliert werden können. Das Verständnis genetischer Risiken eröffnet daher nicht nur Einblicke in Krankheitsmechanismen, sondern auch neue Möglichkeiten für Prävention und individuelle Risikobewertung.

Im nächsten Abschnitt wenden wir uns den großen Kontroversen der Amyloid-Forschung zu. Dort geht es um die Frage, weshalb trotz jahrzehntelanger Forschung viele Anti-Amyloid-Therapien scheiterten und wie neue Antikörpertherapien die Diskussion erneut verändert haben.

Literatur

[150] Corder EH et al. *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science. 1993;261(5123):921–923.

DOI: [10.1126/science.8346443](https://doi.org/10.1126/science.8346443)

PubMed: [PMID 8346443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346443/) ↵

[151] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies*. Nature Reviews Neurology. 2019.

DOI: [10.1038/s41582-019-0228-7](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0228-7) ↵

[152] Mahley RW. *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology*. Science. 1988.

DOI: [10.1126/science.3283935](https://doi.org/10.1126/science.3283935) ↵

[153] Liu CC et al. *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy*. Nature Reviews Neurology. 2013.

DOI: [10.1038/nrneurol.2013.2](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.2) ↵

[154] Reiman EM et al. *Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes*. Nature Communications. 2020.

DOI: [10.1038/s41467-019-14279-8](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8) ↵

[155] Liu CC et al. 2013. *Apolipoprotein E and Alzheimer disease*. ↵

[156] Genin E et al. *APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance*. Molecular Psychiatry. 2011.

DOI: [10.1038/mp.2011.52](https://doi.org/10.1038/mp.2011.52) ↵

[157] Castellano JM et al. *Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance*. Science Translational Medicine. 2011.

DOI: [10.1126/scitranslmed.3002156](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156) ↵

[158] Shi Y et al. *ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy*. Nature. 2017.

DOI: [10.1038/nature24016](https://doi.org/10.1038/nature24016) ↵

[159] Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. Lancet. 2024. ↵

[160] Goldman JS et al. *Genetic counseling and testing for Alzheimer disease*. Genetics in Medicine. 2011.

DOI: [10.1097/GIM.0b013e31821d69b8](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8) ↵

Die Amyloid-Kontroverse – Warum so viele Therapien scheiterten und was wir daraus gelernt haben

Die Amyloid-Hypothese gehört zu den einflussreichsten und zugleich umstrittensten Konzepten der modernen Medizin. Über Jahrzehnte beruhte ein großer Teil der Alzheimer-Forschung auf einer scheinbar überzeugenden Annahme: Wenn die Ablagerung von Amyloid- β am Beginn der Erkrankung steht, müsste eine Verringerung seiner Bildung oder eine Entfernung der Ablagerungen den Krankheitsverlauf aufhalten. Diese Überlegung führte zu zahlreichen Wirkstoffprogrammen, von denen viele Amyloid im Gehirn tatsächlich deutlich

reduzierten. Dennoch blieben die erwarteten klinischen Erfolge häufig aus.^[161]

Die Geschichte der Anti-Amyloid-Therapie ist deshalb weder eine einfache Erfolgsgeschichte noch ein eindeutiger Beweis für das Scheitern der Amyloid-Hypothese. Sie zeigt vielmehr, wie schwierig es ist, einen jahrzehntelang verlaufenden neurodegenerativen Prozess mit einer einzelnen Intervention zu beeinflussen. Aus den negativen Studien wurden entscheidende Erkenntnisse über den richtigen Behandlungszeitpunkt, die Wahl der Zielstruktur, die Bedeutung biologischer Patientenselektion und die Grenzen einzelner Surrogatmarker gewonnen.

Das ursprüngliche Therapiekonzept

Die ersten krankheitsmodifizierenden Strategien verfolgten vor allem zwei Ansätze. Einerseits sollte die Bildung von Amyloid- β durch Hemmung der β - oder γ -Sekretase reduziert werden. Andererseits sollten Antikörper bereits entstandenes Amyloid erkennen und dessen Entfernung aus dem Gehirn fördern. Beide Konzepte waren biologisch plausibel und in präklinischen Modellen teilweise außerordentlich wirksam.

Die Übertragung auf den Menschen erwies sich jedoch als wesentlich schwieriger. Enzyme wie BACE1 und γ -Sekretase verarbeiten nicht nur das Amyloid-Vorläuferprotein, sondern übernehmen zahlreiche weitere physiologische Funktionen. Auch die Immunentfernung von Amyloid kann unerwünschte Wirkungen auslösen, insbesondere an den Wänden zerebraler Blutgefäße. Hinzu kommt, dass die Erkrankung zum Zeitpunkt einer manifesten Demenz meist bereits weit fortgeschritten ist.

Das Scheitern der γ -Sekretase-Hemmer

Die γ -Sekretase erschien zunächst als attraktives therapeutisches Ziel, weil sie den letzten enzymatischen Schritt bei der Bildung von Amyloid- β katalysiert. Eine Hemmung müsste folglich die Amyloidproduktion verringern. Der Wirkstoff **Semagacestat** erreichte die klinische Phase III, doch die Ergebnisse waren ernüchternd: Das Medikament verbesserte die kognitive Leistungsfähigkeit nicht. In der höheren Dosierung verschlechterten sich funktionelle Fähigkeiten sogar stärker als unter Placebo. Zusätzlich traten vermehrt unerwünschte Ereignisse auf.^[162]

Ein wesentlicher Grund lag darin, dass die γ -Sekretase nicht nur APP spaltet. Zu

ihren wichtigsten Substraten gehört der Notch-Rezeptor, der für Zelldifferenzierung, Immunfunktionen und Gewebekomöostase benötigt wird. Eine unspezifische Hemmung dieses Enzymkomplexes griff daher in mehrere essenzielle Signalwege ein. Die Semagacestat-Studie machte deutlich, dass die Blockade eines krankheitsrelevanten Enzyms nur dann sinnvoll ist, wenn seine physiologischen Funktionen ausreichend berücksichtigt werden.

Die Enttäuschung der BACE1-Inhibitoren

Nach den Problemen der γ -Sekretase-Hemmer richteten sich große Hoffnungen auf BACE1-Inhibitoren. BACE1 vermittelt den ersten Schritt des amyloidogenen APP-Abbaus. Der Wirkstoff **Verubecestat** konnte die Amyloid- β -Konzentration im Liquor erheblich senken, führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz jedoch nicht zu einer Verlangsamung des kognitiven oder funktionellen Abbaus. Gleichzeitig traten behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf. ^[163]

Auch eine spätere Studie bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit, also in einem früheren Krankheitsstadium, konnte keinen klinischen Nutzen zeigen. Teilweise fanden sich Hinweise auf eine ungünstigere kognitive Entwicklung unter Behandlung. ^[164]

Diese Ergebnisse zeigten, dass BACE1 ebenfalls physiologische Funktionen besitzt. Das Enzym ist unter anderem an synaptischer Regulation, Myelinisierung und neuronaler Signalübertragung beteiligt. Eine starke und dauerhafte Blockade kann deshalb Prozesse beeinträchtigen, die gerade für Gedächtnis und neuronale Integrität wichtig sind.

Warum die frühen Antikörper enttäuschten

Parallel zur Hemmung der Amyloidproduktion wurden monoklonale Antikörper entwickelt, die unterschiedliche Formen von Amyloid- β erkennen. Zu den frühen Kandidaten gehörten Bapineuzumab und Solanezumab. Obwohl einige dieser Wirkstoffe biologische Effekte zeigten, konnten sie in großen Phase-III-Studien keine überzeugende klinische Wirksamkeit nachweisen. ^[165]

Ein entscheidendes Problem bestand darin, dass viele Studien Patienten einschlossen, deren Erkrankung ausschließlich anhand klinischer Kriterien diagnostiziert worden war. Erst durch spätere Biomarkeranalysen wurde deutlich, dass ein Teil der Teilnehmer wahrscheinlich gar keine relevante Amyloid-Pathologie

besaß. Eine gegen Amyloid gerichtete Therapie kann jedoch kaum wirken, wenn das Zielprotein bei einem Teil der behandelten Personen nicht in krankheitsrelevantem Ausmaß vorhanden ist.

Darüber hinaus wurden viele Patienten erst im Stadium einer bereits manifesten Demenz behandelt. Zu diesem Zeitpunkt waren Tau-Pathologie, Synapsenverlust, Neuroinflammation und neuronaler Untergang oft weit fortgeschritten. Selbst eine erfolgreiche Entfernung von Amyloid konnte bereits verlorene Nervenzellen und Netzwerke nicht wiederherstellen.

Aducanumab und die Krise der Zulassungsbewertung

Kaum ein Alzheimer-Medikament löste eine so intensive wissenschaftliche und regulatorische Debatte aus wie **Aducanumab**. Der Antikörper band bevorzugt an aggregierte Amyloidformen und reduzierte die Plaquebelastung im Gehirn deutlich. Zwei nahezu identisch konzipierte Phase-III-Studien, EMERGE und ENGAGE, lieferten jedoch widersprüchliche klinische Ergebnisse. Eine Studie zeigte unter der hohen Dosierung eine statistisch messbare Verlangsamung des Abbaus, die andere bestätigte diesen Effekt nicht. ^[166]

Die US-amerikanische Food and Drug Administration erteilte Aducanumab 2021 dennoch eine beschleunigte Zulassung. Grundlage war nicht ein eindeutig nachgewiesener klinischer Nutzen, sondern die Reduktion von Amyloid-Plaques als Surrogatmarker. Diese Entscheidung wurde kontrovers diskutiert, weil nicht abschließend geklärt war, in welchem Umfang die Plaquereduktion eine verlässliche Vorhersage patientenrelevanter klinischer Verbesserungen ermöglicht.

Der Hersteller stellte Entwicklung und Vermarktung später ein. Die US-Zulassung wurde mit Wirkung zum 1. November 2024 zurückgenommen. Aducanumab wurde damit zum Lehrbeispiel für die Schwierigkeiten, biologische Marker, statistische Studienresultate, klinische Relevanz und regulatorische Entscheidungen miteinander in Einklang zu bringen. ^[167]

Lecanemab – Der erste konsistent positive Phase-III-Nachweis

Mit **Lecanemab** veränderte sich die Diskussion erneut. Der Antikörper bindet bevorzugt an lösliche aggregierte Amyloidformen, insbesondere Protofibrillen. In der Phase-III-Studie CLARITY AD wurden 1.795 Patienten mit leichter kognitiver Störung oder leichter Demenz aufgrund einer biologisch bestätigten Alzheimer-Krankheit

untersucht. Alle Teilnehmer mussten eine Amyloid-Pathologie mittels PET oder Liquordiagnostik aufweisen.^[168]

Nach 18 Monaten zeigte die Lecanemab-Gruppe auf der Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes einen durchschnittlich um 0,45 Punkte geringeren Abbau als die Placebogruppe. Dies entsprach einer relativen Verlangsamung der Progression, nicht jedoch einer Verbesserung bereits verlorener Fähigkeiten. Die Amyloidbelastung wurde deutlich reduziert. Zugleich traten amyloidbezogene Bildgebungsauffälligkeiten auf, die als **ARIA** bezeichnet werden.

ARIA umfasst insbesondere vasogene Ödeme oder Flüssigkeitsansammlungen (ARIA-E) sowie Mikroblutungen und oberflächliche Hämosiderinablagerungen (ARIA-H). Viele Fälle bleiben symptomlos, einzelne können jedoch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, fokale neurologische Symptome, Krampfanfälle oder schwere Blutungskomplikationen verursachen. Das Risiko ist bei APOE- ϵ 4-Trägern und insbesondere bei homozygoten Trägern erhöht.

Lecanemab erhielt 2023 eine reguläre Zulassung in den USA. In der Europäischen Union wurde es 2025 für eine enger begrenzte Patientengruppe zugelassen: Erwachsene mit leichter kognitiver Störung oder leichter Alzheimer-Demenz, bestätigter Amyloid-Pathologie und höchstens einer APOE- ϵ 4-Kopie. Homozygote APOE- ϵ 4-Träger sind von der europäischen Indikation ausgeschlossen.^[169]

Donanemab – Amyloidreduktion mit möglichem Therapieende

Donanemab richtet sich vor allem gegen eine modifizierte, pyroglutamylierte Amyloidform, die überwiegend in etablierten Plaques vorkommt. In der Phase-III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 verlangsamte Donanemab bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit den klinischen Abbau gegenüber Placebo. Die Amyloidbelastung wurde bei einem großen Teil der Teilnehmer bis unter einen zuvor definierten Schwellenwert reduziert.^[170]

Eine Besonderheit des Studienkonzepts bestand darin, dass die Behandlung nach weitgehender Amyloid-Clearance beendet und durch Placeboinfusionen ersetzt werden konnte. Dadurch entstand erstmals die Perspektive einer zeitlich begrenzten Antikörperbehandlung statt einer grundsätzlich unbegrenzten Dauertherapie.

Auch unter Donanemab traten ARIA-E und ARIA-H auf; einzelne Ereignisse verliefen

schwer oder tödlich. Die Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert daher eine sorgfältige Patientenauswahl, APOE-Genotypisierung, Ausgangs-MRT und wiederholte MRT-Kontrollen. Donanemab wurde 2024 in den USA und 2025 in der Europäischen Union für ausgewählte Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit zugelassen. Wie bei Lecanemab beschränkt sich die europäische Indikation auf APOE- ϵ 4-Nichtträger und heterozygote Träger mit bestätigter Amyloid-Pathologie. [\[171\]](#)

Statistische Signifikanz und klinische Bedeutung

Die neuen Antikörperstudien zeigen erstmals relativ konsistente Zusammenhänge zwischen deutlicher Amyloidreduktion und einer moderaten Verlangsamung des klinischen Abbaus. Dennoch bleibt die Interpretation anspruchsvoll. Eine statistisch signifikante Differenz bedeutet nicht automatisch, dass jeder Patient im Alltag eine deutlich wahrnehmbare Verbesserung erlebt. Die Medikamente halten die Erkrankung nicht auf, führen nicht zur Heilung und stellen verlorene kognitive Fähigkeiten in der Regel nicht wieder her.

Die gemessenen Gruppendifferenzen beschreiben Durchschnittswerte. Einzelne Patienten können stärker profitieren, andere kaum oder gar nicht. Gleichzeitig müssen Belastungen durch regelmäßige Infusionen, MRT-Kontrollen, ARIA-Risiken, Begleiterkrankungen und gegebenenfalls den Ausschluss einer Antikoagulation berücksichtigt werden.

Die entscheidenden Lehren

Aus den gescheiterten und erfolgreichen Studien lassen sich mehrere zentrale Schlussfolgerungen ableiten. Erstens muss die biologische Zielstruktur vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. Eine Amyloidtherapie ohne bestätigte Amyloid-Pathologie ist wissenschaftlich nicht sinnvoll. Zweitens scheint der Behandlungszeitpunkt entscheidend zu sein. Je weiter Tau-Ausbreitung, Synapsenverlust und Neurodegeneration fortgeschritten sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine reine Amyloidreduktion den Verlauf wesentlich beeinflusst.

Drittens ist nicht jede Amyloidform therapeutisch gleich relevant. Die Bindungseigenschaften eines Antikörpers gegenüber Oligomeren, Protofibrillen oder etablierten Plaques können Wirksamkeit und Sicherheitsprofil beeinflussen. Viertens ist die Amyloidreduktion kein vollständiger Ersatz für patientenrelevante klinische

Endpunkte. Entscheidend bleibt, ob Denken, Alltagsfähigkeit und Lebensqualität messbar länger erhalten werden.

Fünftens verdeutlichen die begrenzten Effekte der Antikörper, dass Alzheimer keine reine Plaque-Erkrankung ist. Amyloid kann einen frühen und wichtigen Bestandteil des Krankheitsprozesses darstellen, doch Tau-Pathologie, Neuroinflammation, Gefäßschäden, Stoffwechselstörungen und Synapsenverlust entwickeln zunehmend eine Eigendynamik. Zukünftige Therapien werden deshalb wahrscheinlich mehrere Mechanismen gleichzeitig oder in biologisch definierter Reihenfolge adressieren müssen.

Eine Hypothese im Wandel

Die Amyloid-Hypothese ist weder eindeutig bestätigt noch widerlegt. Genetische Daten, Biomarkerverläufe und die jüngsten Antikörperstudien stützen die Annahme, dass Amyloid bei vielen Patienten früh und ursächlich am Krankheitsprozess beteiligt ist. Zugleich zeigen jahrzehntelange Fehlschläge, dass seine Entfernung allein nur begrenzte klinische Wirkungen entfaltet, insbesondere wenn die Erkrankung bereits fortgeschritten ist.

Die moderne Sichtweise versteht Amyloid daher eher als einen frühen Auslöser oder Verstärker innerhalb eines komplexen Krankheitsnetzwerks. Die wichtigste Lehre lautet nicht, dass die Forschung am falschen Protein angesetzt hätte, sondern dass Zeitpunkt, Zielstruktur, Patientenauswahl und das Zusammenspiel mehrerer Pathologien entscheidend sind.

Im nächsten Abschnitt richtet sich der Blick auf das Tau-Protein. Seine räumliche Ausbreitung im Gehirn steht wesentlich enger mit dem klinischen Schweregrad der Alzheimer-Krankheit in Verbindung als die reine Menge an Amyloid-Plaques.

Literatur

[161] Selkoe DJ, Hardy J. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO Molecular Medicine. 2016;8(6):595–608.

DOI: [10.15252/emmm.201606210](https://doi.org/10.15252/emmm.201606210)

PubMed: [PMID 27025652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025652/) ↵

[162] Doody RS, Raman R, Farlow M et al. *A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease*. New England Journal of Medicine.

2013;369(4):341–350.

DOI: [10.1056/NEJMoa1210951](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951)

PubMed: [PMID 23883379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883379/) ↵

[163] Egan MF, Kost J, Tariot PN et al. *Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease*. New England Journal of Medicine.

2018;378(18):1691–1703.

DOI: [10.1056/NEJMoa1706441](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706441)

[Originalpublikation](#) ↵

[164] Egan MF, Kost J, Voss T et al. *Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer’s Disease*. New England Journal of Medicine. 2019;380(15):1408–1420.

DOI: [10.1056/NEJMoa1812840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812840)

[Originalpublikation](#) ↵

[165] Doody RS, Thomas RG, Farlow M et al. *Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease*. New England Journal of Medicine.

2014;370(4):311–321.

DOI: [10.1056/NEJMoa1312889](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312889)

[Originalpublikation](#) ↵

[166] Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. *Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019*. Alzheimer’s & Dementia. 2021;17(4):696–701.

DOI: [10.1002/alz.12213](https://doi.org/10.1002/alz.12213)

PubMed: [PMID 33135381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33135381/) ↵

[167] U.S. Food and Drug Administration. *Withdrawn Accelerated Approvals: Aduhelm (aducanumab-avwa)*. Beschleunigte Zulassung vom 7. Juni 2021; Rücknahme wirksam zum 1. November 2024.

[FDA – zurückgenommene beschleunigte Zulassungen](#) ↵

[168] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. *Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease*. New England Journal of Medicine. 2023;388(1):9–21.

DOI: [10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948)

PubMed: [PMID 36449413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36449413/) ↵

[169] European Medicines Agency. *Leqembi (Lecanemab) – European Public Assessment Report und Produktinformation*.

[EMA-Originalquelle](#)

[Deutsche Fachinformation](#) ↵

[170] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2023;330(6):512–527.

DOI: [10.1001/jama.2023.13239](https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239)

[Originalpublikation](#) ↵

[171] European Medicines Agency. *Kisunla (Donanemab) – European Public Assessment Report und Produktinformation*.

[EMA-Originalquelle](#)

[Europäische Fachinformation](#) ↵

Tau – Vom Stützprotein zum Krankheitsmotor

Während Amyloid- β den Beginn der Alzheimer-Forschung über Jahrzehnte dominierte, steht ein zweites Protein wesentlich enger mit dem tatsächlichen Verlust kognitiver Fähigkeiten in Verbindung: **Tau**. Im gesunden Gehirn erfüllt Tau lebenswichtige Aufgaben. Bei Alzheimer verändert es jedoch seine Struktur, löst sich von seinem ursprünglichen Bindungsort, lagert sich zu krankhaften Filamenten zusammen und breitet sich in charakteristischen Mustern durch das Gehirn aus. Die räumliche Verteilung dieser Tau-Pathologie korreliert meist deutlich stärker mit dem klinischen Schweregrad als die reine Amyloidmenge.^[172]

Tau ist deshalb mehr als ein weiteres histopathologisches Merkmal der Erkrankung. Das Protein verbindet molekulare Fehlregulationen mit Synapsenverlust, gestörtem intrazellulärem Transport, Netzwerkzerfall und dem fortschreitenden Verlust geistiger Fähigkeiten. Während Amyloid häufig früh und vergleichsweise diffus auftritt, folgt Tau in vielen Fällen einer anatomisch nachvollziehbaren Ausbreitung, die sich in den Symptomen des Patienten widerspiegelt.

Die normale Funktion von Tau

Tau gehört zur Familie der mikrotubuliassoziierten Proteine und wird überwiegend in Nervenzellen gebildet. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in den Axonen, jenen langen Zellfortsätzen, über die elektrische Signale und biologische Materialien transportiert werden. Dort bindet Tau an **Mikrotubuli**, röhrenförmige Strukturen des Zellskeletts, und beeinflusst deren Stabilität, Anordnung und

Dynamik. ^[173]

Mikrotubuli können vereinfacht als inneres Schienensystem der Nervenzelle verstanden werden. Entlang dieser Strukturen werden Mitochondrien, Proteine, Vesikel, Neurotransmitterbestandteile und Abbauprodukte zwischen Zellkörper und Synapsen transportiert. Gerade bei Nervenzellen, deren Axone teilweise viele Zentimeter lang sind, ist dieser Transport unverzichtbar. Wird das System gestört, können Synapsen nicht mehr ausreichend versorgt und zelluläre Abfallstoffe nicht zuverlässig entfernt werden.

Tau wirkt dabei nicht wie ein starrer Klebstoff. Seine Bindung an Mikrotubuli muss flexibel reguliert werden, damit das Zellskelett auf veränderte Anforderungen reagieren kann. Eine zentrale Rolle spielt die reversible Anlagerung von Phosphatgruppen an bestimmte Aminosäuren des Tau-Proteins. Dieser Vorgang wird als **Phosphorylierung** bezeichnet.

Phosphorylierung als physiologische Regulation

Die Phosphorylierung von Tau ist zunächst ein normaler biologischer Prozess. Kinasen übertragen Phosphatgruppen auf das Protein, während Phosphatasen sie wieder entfernen. Dadurch verändert sich die Stärke, mit der Tau an Mikrotubuli bindet. Eine stärkere Phosphorylierung kann die Bindung lockern, eine Dephosphorylierung sie wieder verstärken. ^[174]

Problematisch wird die Situation, wenn dieses fein abgestimmte Gleichgewicht dauerhaft entgleist. Bei Alzheimer finden sich zahlreiche veränderte Phosphorylierungsstellen und eine erhöhte Menge krankhaft modifizierten Tau-Proteins. Der häufig verwendete Begriff **Hyperphosphorylierung** beschreibt diesen Zustand nur teilweise, denn nicht allein die Gesamtzahl der Phosphatgruppen ist entscheidend. Ebenso wichtig sind deren genaue Position, zeitliche Abfolge und Wechselwirkung mit weiteren posttranslationalen Veränderungen.

Neben Phosphorylierung können Acetylierung, Ubiquitinierung, Glykosylierung, Trunkierung und weitere chemische Veränderungen die Löslichkeit, Faltung, Lokalisation und Aggregationsneigung von Tau beeinflussen. Die Tau-Pathologie ist deshalb kein einzelner biochemischer Schalter, sondern das Ergebnis einer komplexen Fehlregulation. ^[175]

Die Ablösung von den Mikrotubuli

Verliert Tau seine normale Bindungsfähigkeit, löst es sich zunehmend von den Mikrotubuli. Dadurch entstehen zwei miteinander verknüpfte Probleme. Einerseits verlieren die Mikrotubuli einen Teil ihrer funktionellen Regulation, was den axonalen Transport beeinträchtigen kann. Andererseits steigt die Konzentration frei löslicher Tau-Moleküle im Zellinneren. Diese können fehlfalten und miteinander interagieren.

Die häufig verwendete Darstellung, wonach Tau ausschließlich die Mikrotubuli stabilisiere und deren Zerfall unmittelbar durch seine Ablösung ausgelöst werde, ist allerdings zu einfach. Tau reguliert die Dynamik des Zellskeletts in einem komplexen Zusammenspiel mit weiteren Proteinen. Dennoch sprechen experimentelle und neuropathologische Befunde dafür, dass der Verlust physiologischer Tau-Funktionen und der gleichzeitige Erwerb toxischer Eigenschaften gemeinsam zur neuronalen Schädigung beitragen.^[176]

Von löslichem Tau zu Filamenten

Fehlgefaltete Tau-Moleküle können sich zunächst zu kleinen löslichen Assemblies zusammenschließen. Daraus entstehen im weiteren Verlauf größere Filamente, insbesondere sogenannte **paired helical filaments** und gerade Filamente. Diese verdichten sich innerhalb der Nervenzellen zu den charakteristischen **neurofibrillären Bündeln**, die neben Amyloid-Plaques zu den klassischen neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit gehören.

Ähnlich wie bei Amyloid ist nicht abschließend geklärt, welche Tau-Form die stärkste Toxizität besitzt. Große neurofibrilläre Bündel sind auffällige Endprodukte, doch kleinere lösliche Tau-Aggregate könnten biologisch besonders aktiv sein. Sie können synaptische Funktionen beeinträchtigen, Membranen und Organellen beeinflussen und vermutlich die Fehlfaltung weiterer Tau-Moleküle anstoßen.^[177]

Die reine Anzahl reifer Tau-Bündel erklärt daher nicht alle Aspekte des Krankheitsverlaufs. Wahrscheinlich tragen sowohl der Funktionsverlust des normalen Tau-Proteins als auch toxische Eigenschaften verschiedener fehlgefalteter Zwischenformen zur Neurodegeneration bei.

Die Braak-Stadien

Heiko und Eva Braak beschrieben 1991 eine charakteristische anatomische Abfolge

der neurofibrillären Tau-Pathologie. Diese Einteilung umfasst sechs Stadien und gehört bis heute zu den wichtigsten neuropathologischen Ordnungssystemen der Alzheimer-Krankheit. ^[178]

- **Stadien I und II:** Die Veränderungen konzentrieren sich vor allem auf transentorhinale und entorhinale Regionen.
- **Stadien III und IV:** Die Tau-Pathologie erfasst zunehmend limbische Strukturen, darunter den Hippocampus.
- **Stadien V und VI:** Die Veränderungen breiten sich großflächig auf den Assoziationskortex und später weitere neokortikale Regionen aus.

Diese Abfolge besitzt eine hohe klinische Plausibilität. Frühe Schäden im entorhinalen Cortex und Hippocampus beeinträchtigen vor allem die Bildung neuer Erinnerungen. Mit der Ausbreitung auf temporale, parietale und frontale Netzwerke kommen Sprachstörungen, Orientierungsprobleme, Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen und schließlich umfassende kognitive Defizite hinzu.

Die Braak-Stadien beschreiben ein typisches neuropathologisches Muster, aber nicht jeden individuellen Verlauf vollständig. Atypische Alzheimer-Varianten können andere regionale Schwerpunkte aufweisen. Dennoch zeigt das Modell eindrucksvoll, dass Tau sich nicht zufällig im Gehirn verteilt.

Ausbreitung entlang neuronaler Netzwerke

Experimentelle und bildgebende Studien sprechen dafür, dass krankhafte Tau-Formen von einer Zelle zur nächsten übertragen werden können. Fehlgefaltetes Tau kann aus einer Nervenzelle freigesetzt, von einer benachbarten oder verbundenen Zelle aufgenommen und dort als Vorlage für die Fehlfaltung körpereigenen Tau-Proteins wirken. Dieser Mechanismus wird häufig als **prionähnliche** oder **templated** Ausbreitung bezeichnet. ^[179]

Der Begriff „prionähnlich“ bedeutet nicht, dass Alzheimer wie eine klassische Prionenerkrankung im Alltag ansteckend wäre. Er beschreibt ausschließlich die molekulare Fähigkeit einer fehlgefalteten Proteinstruktur, weitere Moleküle desselben Proteins in eine ähnliche Fehlfaltung zu überführen.

Humanstudien mit Tau-PET zeigen, dass sich die räumliche Entwicklung der Tau-Pathologie teilweise anhand anatomischer und funktioneller Verbindungen zwischen Hirnregionen vorhersagen lässt. Regionen mit enger neuronaler Kommunikation

weisen häufig ähnliche oder zeitlich aufeinanderfolgende Tau-Muster auf. Amyloid scheint diesen Prozess zu beschleunigen, obwohl frühe Tau-Veränderungen in medialen Temporallappenstrukturen teilweise auch ohne ausgeprägte Amyloid-Pathologie auftreten können. ^[180]

Amyloid und Tau – Ein gegenseitiger Verstärker

Amyloid und Tau sind keine unabhängig nebeneinanderstehenden Prozesse. Nach heutiger Auffassung kann Amyloid die Ausbreitung und krankhafte Veränderung von Tau fördern. Sobald sich Tau über den medialen Temporallappen hinaus in neokortikale Netzwerke ausbreitet, nimmt das Risiko eines beschleunigten kognitiven Abbaus deutlich zu.

Die Kombination aus positiver Amyloid- und ausgeprägter Tau-PET ist bei kognitiv noch unauffälligen Menschen mit einem wesentlich höheren kurzfristigen Risiko für kognitive Verschlechterung verbunden als ein isoliert positiver Amyloidbefund. Tau liefert damit wichtige prognostische Informationen darüber, ob ein biologischer Alzheimer-Prozess bereits ein Stadium erreicht hat, in dem klinische Symptome wahrscheinlicher werden. ^[181]

Tau und kognitiver Abbau

Die regionale Tau-Last korreliert eng mit den jeweils betroffenen kognitiven Funktionen. Eine hohe Tau-Anreicherung im medialen Temporallappen steht häufig mit episodischen Gedächtnisstörungen in Verbindung. Temporale und sprachdominante kortikale Veränderungen können Sprachsymptome begleiten, während posterior betonte Tau-Muster bei visuell-räumlichen Alzheimer-Varianten auftreten können.

Tau-PET gehört deshalb zu den aussagekräftigsten bildgebenden Verfahren für die Abschätzung des weiteren klinischen Verlaufs. Im Unterschied zur Amyloid-PET zeigt sie nicht nur, ob Alzheimer-typische Pathologie vorhanden ist, sondern liefert räumliche Informationen über ihre bisherige Ausbreitung. Studien zeigen, dass Tau-PET den zukünftigen kognitiven Abbau häufig besser vorhersagt als Amyloid-PET oder strukturelle MRT-Marker allein. ^[182]

Tau als Biomarker

Tau-Veränderungen können nicht nur mittels PET, sondern auch im Liquor und Blut

erfasst werden. Besonders phosphorylierte Tau-Formen wie **p-Tau181**, **p-Tau217** und **p-Tau231** haben sich als wichtige Alzheimer-Biomarker etabliert. Ihre Konzentrationen steigen im Zusammenhang mit Amyloid-Pathologie und späterer Tau-Ausbreitung an.

Dabei ist zu beachten, dass lösliche phosphorylierte Tau-Fragmente im Blut oder Liquor nicht identisch mit den unlöslichen Tau-Filamenten im Gehirn sind. Sie spiegeln unterschiedliche Aspekte des Krankheitsprozesses wider. Tau-PET liefert Informationen über die regionale Verteilung fibrillärer Ablagerungen, während Flüssigbiomarker eine leichter zugängliche Einschätzung molekularer Veränderungen ermöglichen. [\[183\]](#)

Tau als therapeutisches Ziel

Die enge Verbindung zwischen Tau-Ausbreitung und klinischem Verlauf macht das Protein zu einem attraktiven Therapieziel. Untersucht werden unter anderem Antikörper gegen extrazelluläre Tau-Formen, Hemmer der Aggregation, antisensebasierte Verfahren zur Senkung der Tau-Produktion, Modulatoren der Phosphorylierung sowie Ansätze zur Verbesserung von Autophagie und lysosomalem Abbau.

Bislang konnte jedoch keine Tau-gerichtete Therapie einen eindeutig gesicherten krankheitsmodifizierenden Nutzen in der klinischen Routine etablieren. Eine Herausforderung besteht darin, die tatsächlich toxischen Tau-Spezies zu identifizieren und das Protein zu beeinflussen, ohne seine physiologischen Funktionen unnötig zu beeinträchtigen.

Vom Marker zum Krankheitsmechanismus

Tau verbindet mehrere Ebenen der Alzheimer-Krankheit: molekulare Fehlfaltung, gestörten axonalen Transport, synaptische Dysfunktion, Netzwerkzerfall und klinische Symptome. Seine Ausbreitung zeigt, wie ein zunächst lokal begrenzter Prozess nach und nach ganze neuronale Systeme erfassen kann.

Die wichtigste Erkenntnis lautet deshalb: Amyloid kann den biologischen Boden der Alzheimer-Krankheit bereiten, doch Tau folgt den Netzwerken, in denen Gedächtnis, Sprache und Orientierung organisiert sind. Je weiter sich die Tau-Pathologie ausbreitet, desto größer wird in der Regel die klinische Krankheitslast.

Im nächsten Abschnitt werden die Enzyme und Signalwege betrachtet, die Tau phosphorylieren und seine Aggregation fördern. Besondere Bedeutung besitzen dabei GSK-3 β , CDK5, Phosphatasen sowie die PI3K-Akt-, Wnt- und Insulinsignalwege.

Literatur

[172] Spillantini MG, Goedert M. *Tau pathology and neurodegeneration*. Lancet Neurology. 2013;12(6):609–622.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70090-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70090-5)

PubMed: [PMID 23684085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684085/) ↵

[173] Mandelkow EM, Mandelkow E. *Tau in Alzheimer's disease*. Trends in Cell Biology. 1998;8(11):425–427.

DOI: [10.1016/S0962-8924\(98\)01368-3](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01368-3)

PubMed: [PMID 9854307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854307/) ↵

[174] Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. *A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease*. Current Opinion in Neurobiology. 2021;69:131–138.

DOI: [10.1016/j.conb.2021.03.003](https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003)

PubMed: [PMID 33892381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892381/) ↵

[175] Wang Y, Mandelkow E. *Tau in physiology and pathology*. Nature Reviews Neuroscience. 2016;17(1):5–21.

DOI: [10.1038/nrn.2015.1](https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1)

PubMed: [PMID 26631930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631930/) ↵

[176] Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. *The many faces of tau*. Neuron. 2011;70(3):410–426.

DOI: [10.1016/j.neuron.2011.04.009](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.009)

PubMed: [PMID 21555069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555069/) ↵

[177] Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. *Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration*. Annual Review of Neuroscience. 2017;40:189–210.

DOI: [10.1146/annurev-neuro-072116-031153](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153)

PubMed: [PMID 28772101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772101/) ↵

[178] Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathologica. 1991;82(4):239–259.

DOI: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809)

PubMed: [PMID 1759558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/) ↵

[179] Dujardin S, Hyman BT. *Tau Prion-Like Propagation: State of the Art and Current Challenges*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019;1184:305–325.

DOI: [10.1007/978-981-32-9358-8_23](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_23)

PubMed: [PMID 32096046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096046/) ↵

[180] Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT et al. *Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease*. Nature Communications. 2020;11:2612.

DOI: [10.1038/s41467-020-15701-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2)

PubMed: [PMID 32457389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457389/) ↵

[181] Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C et al. *Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline*. Nature Medicine. 2022;28:2381–2387.

DOI: [10.1038/s41591-022-02049-x](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02049-x)

[Originalpublikation](#) ↵

[182] Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlsson N et al. *Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease: A Head-to-Head Comparison Against Amyloid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. JAMA Neurology. 2021;78(8):961–971.

DOI: [10.1001/jamaneurol.2021.1858](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1858)

PubMed: [PMID 34160554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160554/) ↵

[183] Ashton NJ, Janelidze S, Mattsson-Carlsson N et al. *Differential roles of Aβ42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring*. Nature Medicine. 2022;28:2555–2562.

DOI: [10.1038/s41591-022-02074-w](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02074-w)

[Originalpublikation](#) ↵

Tau-Abbau und Proteostase – Wenn die zelluläre

Qualitätskontrolle versagt

Die Konzentration und biologische Wirkung des Tau-Proteins werden nicht allein durch seine Bildung und Phosphorylierung bestimmt. Ebenso entscheidend ist die Fähigkeit der Nervenzelle, beschädigte, fehlgefaltete oder überschüssige Tau-Moleküle zu erkennen, zu reparieren oder abzubauen. Die Gesamtheit dieser Mechanismen wird als **Proteostase** bezeichnet. Sie umfasst molekulare Chaperone, das Ubiquitin-Proteasom-System, die Autophagie, lysosomale Abbauwege und verschiedene Proteasen. Bei der Alzheimer-Krankheit geraten mehrere dieser Systeme zunehmend aus dem Gleichgewicht. ^[197]

Tau ist dabei kein einheitliches Molekül mit unveränderlichen Eigenschaften. Es existiert in mehreren Isoformen und kann durch zahlreiche posttranslationale Modifikationen verändert werden. Neben der Phosphorylierung gehören hierzu Acetylierung, Ubiquitinierung, Methylierung, SUMOylierung, Glykosylierung, Oxidation und proteolytische Spaltung. Die Kombination dieser Veränderungen entscheidet mit darüber, ob Tau an Mikrotubuli bindet, im Axon verbleibt, in andere Zellbereiche gelangt, abgebaut wird oder sich zu toxischen Aggregaten zusammenschließt. ^[198]

Acetylierung – Konkurrenz um dieselben Bindungsstellen

Bei der **Acetylierung** wird eine Acetylgruppe an bestimmte Lysinreste des Tau-Proteins angeheftet. Dieser Vorgang wird unter anderem durch Acetyltransferasen wie p300 und CREB-binding protein vermittelt. Deacetylasen wie SIRT1 und HDAC6 können Acetylgruppen wieder entfernen. Wie bei der Phosphorylierung hängt die biologische Wirkung stark von der jeweils betroffenen Stelle ab.

Mehrere Lysinreste liegen innerhalb der Mikrotubuli-Bindungsregion von Tau. Werden diese Stellen acetyliert, verändert sich ihre elektrische Ladung. Dadurch kann die Bindung an Mikrotubuli geschwächt werden. Untersuchungen zu den Resten K280 und K281 zeigen, dass eine entsprechende Acetylierung zugleich die physiologische Mikrotubuli-Regulation beeinträchtigen und die Bildung fibrillärer Tau-Aggregate fördern kann. ^[199]

Acetylierung kann außerdem mit der Ubiquitinierung konkurrieren, weil beide Modifikationen häufig an Lysinresten stattfinden. Wird eine für die Ubiquitinierung verfügbare Stelle acetyliert, kann die Markierung von Tau für den proteasomalen

Abbau erschwert werden. Bestimmte acetylierte Tau-Formen könnten dadurch länger in der Nervenzelle verbleiben und sich leichter anreichern.

Eine pauschale Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Acetylierung ist jedoch nicht möglich. Einzelne Acetylierungsstellen können unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Wirkungen besitzen. Entscheidend ist das vollständige Modifikationsmuster eines Tau-Moleküls, nicht das bloße Vorhandensein einer Acetylgruppe.

Ubiquitinierung – Das molekulare Entsorgungsetikett

Das kleine Protein **Ubiquitin** dient der Zelle unter anderem als molekulare Markierung. Enzymkaskaden aus E1-, E2- und E3-Enzymen heften ein oder mehrere Ubiquitinmoleküle an ein Zielprotein. Je nach Art und Verknüpfung der Ubiquitinkette kann dies unterschiedliche Folgen haben. Eine wichtige Funktion besteht darin, beschädigte oder nicht mehr benötigte Proteine dem Proteasom zur Zerlegung zuzuführen.

Auch Tau kann ubiquitiniert werden. Ubiquitin findet sich in neurofibrillären Bündeln und anderen Tau-Ablagerungen. Dies zeigt, dass die zelluläre Qualitätskontrolle das veränderte Protein grundsätzlich erkennt. Die bloße Ubiquitinmarkierung garantiert jedoch nicht, dass Tau anschließend vollständig abgebaut wird. Große Aggregate, strukturell schwer zugängliche Tau-Formen oder eine Überlastung des Abbausystems können dazu führen, dass markiertes Tau dennoch in der Zelle verbleibt. ^[200]

Die Wirkung der Ubiquitinierung hängt zudem von der Art der Ubiquitinkette ab. Nicht jede Ubiquitinmarkierung leitet ein Protein zum Proteasom. Manche Ketten regulieren Signalwege, Transportprozesse, Autophagie oder die Interaktion mit weiteren Proteinen. Auch deubiquitinierende Enzyme können Markierungen wieder entfernen und dadurch die Stabilität von Tau beeinflussen.

Das Ubiquitin-Proteasom-System

Das **Proteasom** ist ein großer zellulärer Proteinkomplex, der vor allem lösliche, entfaltete und ubiquitinierte Proteine in kleinere Peptide zerlegt. Unter normalen Bedingungen trägt dieses System wesentlich dazu bei, den Tau-Spiegel zu regulieren und fehlgefaltete Tau-Moleküle zu beseitigen.

Pathologisch verändertes Tau kann diesen Prozess jedoch auf mehreren Ebenen stören. Stark phosphorylierte, oxidierte oder aggregierte Tau-Formen werden möglicherweise schlechter entfaltet und in das Proteasom eingeschleust. Größere Aggregate sind für den engen Proteasomkanal grundsätzlich ungeeignet. Gleichzeitig können Tau-Aggregate selbst die Aktivität des Proteasoms beeinträchtigen. Dadurch entsteht ein möglicher Verstärkungskreislauf: Verminderter Abbau fördert Tau-Anreicherung, und zunehmende Tau-Anreicherung schwächt wiederum den Proteinabbau. ^[201]

Das Proteasom ist daher besonders für kleinere und lösliche Tau-Formen relevant. Für größere Aggregate, Proteinverbände und beschädigte Zellbestandteile benötigt die Nervenzelle ein zweites Entsorgungssystem: die Autophagie.

Autophagie – Recycling im Zellinneren

Der Begriff **Autophagie** bezeichnet mehrere Prozesse, durch die zelluläres Material in Lysosomen transportiert und dort abgebaut wird. Für die Tau-Biologie sind vor allem Makroautophagie, endosomale Mikroautophagie und chaperonvermittelte Autophagie von Bedeutung.

Bei der Makroautophagie wird abzubauen Material von einer Membran umschlossen. Daraus entsteht ein Autophagosom, das anschließend mit einem Lysosom verschmilzt. Im sauren Innenraum des Lysosoms zerlegen Hydrolasen Proteine, Membranbestandteile und beschädigte Organellen. Die gewonnenen Bausteine können danach wiederverwendet werden.

Autophagie ist besonders wichtig für langlebige Nervenzellen, weil diese sich nicht regelmäßig durch Zellteilung erneuern. Sie müssen beschädigte Proteine und Organellen über Jahrzehnte hinweg innerhalb derselben Zelle kontrollieren. Experimentelle Studien zeigen, dass endogenes Tau durch autophagische Prozesse abgebaut werden kann und eine Verstärkung dieses Systems in Zell- und Tiermodellen den Tau-Spiegel senken kann. ^[202]

Lysosomen als entscheidende Endstation

Eine erhöhte Zahl von Autophagosomen bedeutet nicht automatisch, dass die zelluläre Reinigung funktioniert. Entscheidend ist der vollständige **autophagische Fluss**: Material muss erkannt, eingeschlossen, transportiert, mit einem funktionsfähigen Lysosom fusioniert und anschließend vollständig abgebaut

werden.

Bei Alzheimer wurden vergrößerte endosomale Kompartimente, Ansammlungen autophagischer Vakuolen und Störungen lysosomaler Funktionen beschrieben. Solche Befunde können darauf hinweisen, dass zwar Abbauprozesse eingeleitet werden, ihre spätere Verarbeitung jedoch ins Stocken gerät. In diesem Fall sammeln sich Autophagosomen und unvollständig abgebaute Inhalte an, statt zuverlässig entfernt zu werden.^[203]

Deshalb ist die vereinfachende Aussage, Autophagie müsse bei Alzheimer grundsätzlich „aktiviert“ werden, wissenschaftlich problematisch. Wird die Bildung neuer Autophagosomen verstärkt, obwohl Lysosomen oder Fusionsprozesse bereits gestört sind, könnte sich die Ansammlung unvollständig verarbeiteter Vesikel sogar erhöhen. Therapeutisch muss der gesamte Abbauweg betrachtet werden.

Trunkierung – Tau wird zerschnitten

Neben den regulierten Abbauwegen kann Tau durch verschiedene Proteasen an bestimmten Stellen gespalten werden. Dieser Vorgang wird als **Trunkierung** bezeichnet. Beteiligt sein können unter anderem Caspasen, Calpaine, Caspase-6, Asparagin-Endopeptidase und weitere proteolytische Enzyme.

Tau-Trunkierung ist nicht automatisch krankhaft. Proteolytische Verarbeitung kann Bestandteil normaler Proteinregulation oder des Abbaus sein. Bestimmte Spaltprodukte besitzen jedoch eine erhöhte Aggregationsneigung, verlieren regulatorische Proteinbereiche oder wirken direkt auf Synapsen, Mitochondrien und Zellmembranen. Mehr als 60 mögliche Spaltstellen wurden beschrieben, deren biologische Bedeutung erheblich voneinander abweichen kann.^[204]

Einige verkürzte Tau-Fragmente können als Aggregationskeime wirken und die Fehlfaltung weiterer Tau-Moleküle fördern. Andere gelangen leichter in somatodendritische Zellbereiche oder werden möglicherweise vermehrt aus Nervenzellen freigesetzt. Damit verbindet die Trunkierung Tau-Aggregation, intrazellulären Transport und interzelluläre Ausbreitung.

Caspasen und programmierter Zellstress

Caspasen sind Proteasen, die vor allem für ihre Rolle bei der Apoptose bekannt sind. Sie können Tau an mehreren Stellen spalten. Ein häufig untersuchtes Fragment

entsteht durch Spaltung am Aspartatrest 421. Dieses verkürzte Tau kann leichter aggregieren und möglicherweise früher im Krankheitsprozess auftreten als ausgereifte neurofibrilläre Bündel.

Caspasen können allerdings auch vor einem vollständigen apoptotischen Zelltod lokal oder vorübergehend aktiviert werden. Der Nachweis einer Caspase-vermittelten Tau-Spaltung bedeutet deshalb nicht zwangsläufig, dass die betroffene Nervenzelle unmittelbar abstirbt. Vielmehr kann eine länger anhaltende subletale Aktivierung zur schrittweisen Dysfunktion beitragen.

Calpaine und Calciumfehlregulation

Calpaine sind Calcium-abhängige Proteasen. Steigt die intrazelluläre Calciumkonzentration an, können sie verschiedene neuronale Proteine einschließlich Tau und regulatorischer CDK5-Komponenten spalten. Auf diese Weise verbinden Calpaine Calciumfehlregulation, Tau-Trunkierung und die p25-CDK5-Signalachse.

Eine übermäßige Calpainaktivität kann daher zugleich Tau direkt verändern und seine Phosphorylierung indirekt fördern. Solche Wechselwirkungen zeigen, dass posttranslationale Modifikationen nicht isoliert auftreten. Trunkierung kann Phosphorylierungsstellen entfernen oder freilegen, während Phosphorylierung wiederum die Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Proteasen verändern kann.

O-GlcNAcylierung und Stoffwechsel

Eine weitere wichtige Modifikation ist die **O-GlcNAcylierung**. Dabei wird ein einzelner N-Acetylglucosaminrest an Serin- oder Threoninreste angeheftet. Da auch Phosphorylierungen an diesen Aminosäuren stattfinden, können beide Modifikationen miteinander konkurrieren oder sich indirekt beeinflussen.

Die O-GlcNAcylierung ist eng mit dem zellulären Glukosestoffwechsel verbunden, weil ihr Substrat über den Hexosamin-Biosyntheseweg gebildet wird. Eine verminderte Glukoseverwertung des Gehirns könnte deshalb O-GlcNAc-Signale verändern und dadurch bestimmte Tau-Phosphorylierungen begünstigen. Präklinische Studien untersuchen Hemmer der O-GlcNAcase, die den Abbau dieser Modifikation verhindern. Ein etablierter klinischer Nutzen bei Alzheimer ist bislang nicht nachgewiesen.

Methylierung, SUMOylierung und weitere Modifikationen

Auch Methylierung, SUMOylierung, Succinylierung, Nitrierung und Oxidation verändern Tau. Manche dieser Modifikationen beeinflussen dieselben Lysin-, Serin- oder Threoninreste und stehen dadurch in direkter Konkurrenz zueinander. Eine einzelne Position kann je nach Modifikation Aggregation fördern, hemmen oder die Bindung an Mikrotubuli verändern.

Massenspektrometrische Untersuchungen menschlicher Gehirne zeigen, dass lösliches und unlösliches Tau unterschiedliche Kombinationen solcher Modifikationen tragen. Bestimmte Muster unterscheiden Alzheimer von primären Tauopathien und könnten künftig diagnostische oder therapeutische Bedeutung erlangen.^[205]

Chaperone und fehlgefaltetes Tau

Molekulare Chaperone unterstützen Proteine bei ihrer korrekten Faltung und erkennen beschädigte Strukturen. Zu den wichtigsten Tau-regulierenden Chaperonen gehören Mitglieder der Hsp70- und Hsp90-Familien. Sie können Tau stabilisieren, seine Rückfaltung unterstützen oder es gemeinsam mit Ubiquitinligasen dem Abbau zuführen.

Ihre Wirkung ist jedoch kontextabhängig. Eine Stabilisierung kann physiologisches Tau schützen, unter Umständen aber auch pathologische Tau-Formen vor dem Abbau bewahren. Hsp90-Inhibitoren und Modulatoren von Hsp70-Co-Chaperonen werden deshalb als mögliche Tau-Therapien untersucht, befinden sich aber weiterhin überwiegend im präklinischen Stadium.

mTOR, AMPK und die Steuerung der Autophagie

Die Autophagie wird durch zentrale Nährstoff- und Energiesensoren reguliert. Der **mTOR-Komplex 1** hemmt unter nährstoffreichen Bedingungen die Einleitung der Autophagie. Die **AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK)** reagiert dagegen auf Energiemangel und kann autophagische Prozesse fördern.

Diese Signalwege verbinden Proteostase mit Insulin, Nährstoffversorgung, mitochondrialem Energiestatus und Zellstress. In präklinischen Tau-Modellen konnte die Hemmung von mTOR oder die Aktivierung autophagischer Mechanismen teilweise Tau-Pathologie und Neurodegeneration reduzieren. Daraus folgt jedoch

keine allgemeine Empfehlung für mTOR-Hemmer, Fastenprotokolle oder sogenannte Autophagie-Aktivatoren bei Alzheimer. Die Wirkungen hängen von Dosis, Dauer, Krankheitsstadium und Funktionsfähigkeit der Lysosomen ab.

Ein sich selbst verstärkender Kreislauf

Tau-Pathologie und Proteostase können einen gegenseitigen Verstärkungskreislauf bilden. Fehlgefaltetes Tau belastet Proteasomen, Autophagosomen, Lysosomen und axonale Transportsysteme. Gleichzeitig führt eine nachlassende Qualitätskontrolle dazu, dass mehr geschädigtes Tau in der Zelle verbleibt. Trunkierung, Acetylierung, Phosphorylierung und Ubiquitinierung verändern darüber hinaus wechselseitig die Abbaubarkeit und Aggregationsneigung des Proteins.

Die Erkrankung lässt sich daher nicht auf eine einzelne „falsche“ Modifikation reduzieren. Entscheidend ist das Zusammenbrechen eines Netzwerks, das Proteine normalerweise kontrolliert, repariert und entsorgt.

Therapeutische Perspektiven

Untersucht werden zahlreiche Strategien: Aktivierung des Proteasoms, Verstärkung des lysosomalen Abbaus, Modulation von Autophagie, Hemmung pathologischer Acetylierung, Stabilisierung günstiger O-GlcNAc-Muster, Blockade schädlicher Proteasen sowie gezielter Abbau von Tau durch PROTACs oder andere molekulare Degradier.

Diese Ansätze sind biologisch interessant, doch die meisten befinden sich in präklinischen oder frühen klinischen Entwicklungsstadien. Eine unspezifische Verstärkung des Proteinabbaus wäre zudem riskant, weil Proteasom, Autophagie und Lysosomen zahlreiche unverzichtbare Zellfunktionen übernehmen. Ziel muss eine selektive Entfernung krankhafter Tau-Formen sein, ohne physiologisches Tau oder andere notwendige Proteine unnötig zu beeinträchtigen.

Im nächsten Abschnitt wird untersucht, wie Tau die Nervenzelle verlässt, in benachbarte Zellen gelangt und sich entlang neuronaler Netzwerke ausbreitet. Dabei stehen extrazelluläres Tau, Exosomen, Endozytose, Heparansulfat-Proteoglykane und die prionähnliche Weitergabe fehlgefalteter Strukturen im Mittelpunkt.

Literatur

[197] Wang Y, Mandelkow E. *Degradation of tau protein by autophagy and proteasomal pathways*. Biochemical Society Transactions. 2012;40(4):644–652.

DOI: [10.1042/BST20120071](https://doi.org/10.1042/BST20120071)

PubMed: [PMID 22817709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817709/) ↵

[198] Wang Y, Mandelkow E. *Tau in physiology and pathology*. Nature Reviews Neuroscience. 2016;17(1):5–21.

DOI: [10.1038/nrn.2015.1](https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1)

PubMed: [PMID 26631930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631930/) ↵

[199] Trzeciakiewicz H, Tseng JH, Wander CM et al. *A Dual Pathogenic Mechanism Links Tau Acetylation to Sporadic Tauopathy*. Scientific Reports. 2017;7:44102.

DOI: [10.1038/srep44102](https://doi.org/10.1038/srep44102)

[Originalpublikation](#) ↵

[200] Kyalu Ngoie Zola N, Balty C, Pyr dit Ruys S et al. *Specific post-translational modifications of soluble tau protein distinguishes Alzheimer's disease and primary tauopathies*. Nature Communications. 2023;14:3706.

DOI: [10.1038/s41467-023-39328-1](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39328-1)

[Originalpublikation](#) ↵

[201] Weng FL, He L. *Disrupted ubiquitin proteasome system underlying tau accumulation in Alzheimer's disease*. Neurobiology of Aging. 2021;99:79–88.

PubMed: [PMID 33422896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422896/) ↵

[202] Krüger U, Wang Y, Kumar S, Mandelkow EM. *Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose*. Neurobiology of Aging. 2012;33(10):2291–2305.

DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.009](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.009)

PubMed: [PMID 22169203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169203/) ↵

[203] Cao J, Zhong MB, Toro CA, Zhang L, Cai D. *Endo-lysosomal pathway and ubiquitin-proteasome system dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis*. Neuroscience Letters. 2019;703:68–78.

DOI: [10.1016/j.neulet.2019.03.016](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.016)

PubMed: [PMID 30890471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890471/) ↵

[204] Chu D, Liu F. *Tau truncation in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a narrative review*. Neural Regeneration Research. 2024;19(6):1221–1232.

DOI: [10.4103/1673-5374.385853](https://doi.org/10.4103/1673-5374.385853)

PubMed: [PMID 37905868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37905868/) ↵

[205] Kyalu Ngoie Zola N, Balty C, Pyrdit Ruys S et al. *Specific post-translational modifications of soluble tau protein distinguishes Alzheimer's disease and primary tauopathies*. Nature Communications. 2023;14:3706.

DOI: [10.1038/s41467-023-39328-1](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39328-1)

[Originalpublikation](#) ↵

Tau-Ausbreitung – Wie fehlgefaltetes Tau neuronale Netzwerke erfasst

Die Alzheimer-Krankheit betrifft das Gehirn nicht überall gleichzeitig. Die Tau-Pathologie beginnt typischerweise in begrenzten Regionen des medialen Temporallappens und breitet sich von dort in charakteristischen Mustern auf weitere neuronale Systeme aus. Diese anatomische Reihenfolge wurde bereits durch neuropathologische Untersuchungen beschrieben und lässt sich heute mithilfe der Tau-Positronenemissionstomographie am lebenden Menschen verfolgen. Die räumliche Progression ist dabei nicht zufällig: Besonders gefährdet sind Hirnregionen, die anatomisch und funktionell eng mit bereits betroffenen Netzwerken verbunden sind.^[206]

Lange wurde angenommen, Tau-Ablagerungen entstünden in jeder Nervenzelle weitgehend unabhängig voneinander als Folge lokaler Stoffwechsel- oder Alterungsprozesse. Inzwischen sprechen zahlreiche experimentelle und bildgebende Befunde für ein zusätzliches Modell: Bestimmte fehlgefaltete Tau-Formen können die Nervenzelle verlassen, in andere Zellen aufgenommen werden und dort die Fehlfaltung des jeweils körpereigenen Tau-Proteins fördern. Dieser Vorgang wird als **zelluläre Tau-Propagation** oder prionähnliche Ausbreitung bezeichnet.^[207]

Prionähnlich, aber nicht ansteckend

Der Begriff „prionähnlich“ führt leicht zu Missverständnissen. Er bedeutet nicht, dass Alzheimer im normalen Alltag von Mensch zu Mensch übertragbar wäre. Anders als bei klassischen Prionenerkrankungen gibt es keinen Beleg dafür, dass Tau-Pathologie durch gewöhnlichen sozialen Kontakt, Pflege, Körperflüssigkeiten

oder gemeinsame Haushaltsführung übertragen wird.

Der Begriff beschreibt vielmehr ein molekulares Prinzip: Eine fehlgefaltete Tau-Struktur kann als Vorlage oder „Keim“ wirken und lösliche Tau-Moleküle in derselben Zelle zu einer ähnlichen Fehlfaltung und Aggregation veranlassen. Dieser Vorgang wird als **Seeding** oder templated misfolding bezeichnet. Sobald genügend krankhaft gefaltetes Tau entstanden ist, können neue Aggregate gebildet und unter bestimmten Bedingungen an weitere Zellen weitergegeben werden.^[208]

Die Freisetzung aus Nervenzellen

Tau befindet sich überwiegend im Zellinneren, insbesondere in Axonen. Dennoch lässt es sich auch im Extrazellularraum, im Liquor und in der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns nachweisen. Ein Teil dieses extrazellulären Tau stammt wahrscheinlich aus geschädigten oder sterbenden Nervenzellen. Die Forschung zeigt jedoch, dass Tau zusätzlich aktiv aus vitalen Neuronen freigesetzt werden kann.

Stimulation ausgereifter Nervenzellen und Aktivierung von AMPA-Rezeptoren erhöhen die Freisetzung endogenen Tau-Proteins, ohne dass dafür ein Zelluntergang erforderlich ist. Auch In-vivo-Untersuchungen zeigen, dass eine gesteigerte neuronale Aktivität die Konzentration extrazellulären Tau rasch erhöhen kann. Die Tau-Freisetzung ist damit zumindest teilweise ein aktivitätsabhängiger physiologischer Vorgang, der unter krankhaften Bedingungen zur Pathologie beitragen könnte.^[209]

Tau kann über mehrere Wege aus der Zelle gelangen. Dazu gehören direkte, nichtvesikuläre Sekretionsmechanismen, die Freisetzung an Synapsen, sekretorische Lysosomen sowie extrazelluläre Vesikel. Die relative Bedeutung dieser Wege hängt wahrscheinlich von Zelltyp, Tau-Form, neuronaler Aktivität und Krankheitsstadium ab.

Freies Tau und extrazelluläre Vesikel

Extrazelluläres Tau liegt nicht in einer einzigen Form vor. Es kann als lösliches Monomer, als verkürztes Fragment, als oligomeres Aggregat oder gebunden an Membranvesikel auftreten. Besonders intensiv werden **extrazelluläre Vesikel** untersucht. Dabei handelt es sich um membranumhüllte Partikel, die Proteine, Lipide, RNA und weitere Moleküle zwischen Zellen transportieren.

Zu den extrazellulären Vesikeln gehören unter anderem Exosomen, die aus dem endosomal-lysosomalen System hervorgehen, sowie größere Vesikel, die unmittelbar von der Zellmembran abgeschnürt werden. Die Membranhülle kann Tau vor enzymatischem Abbau schützen und seine Aufnahme in Empfängerzellen erleichtern. Gleichzeitig ist nur ein kleiner Teil des gesamten extrazellulären Tau vesikelgebunden; auch freie Tau-Formen können biologisch aktiv sein.

Untersuchungen menschlicher Alzheimer-Gehirne zeigen, dass aus Synapsen isolierte Exosomen verkürztes, oligomeres und seedingaktives Tau enthalten können. Die Seeding-Aktivität war dabei mit der Amyloid- β -Belastung verbunden. Neuere strukturbiochemische Analysen fanden zudem Tau-Filamente innerhalb extrazellulärer Vesikel aus Alzheimer-Gehirnen, teilweise an deren innere Membran gebunden. ^[210]

Aufnahme in die Empfängerzelle

Damit Tau eine Pathologie in einer neuen Zelle anstoßen kann, muss es zunächst an deren Oberfläche binden und aufgenommen werden. Dafür existieren mehrere, teilweise überlappende Mechanismen. Eine wichtige Rolle spielen **Heparansulfat-Proteoglykane** an der Zelloberfläche. Ihre negativ geladenen Zuckerketten können bestimmte Tau-Aggregate binden und deren Endozytose erleichtern. ^[211]

Die Aufnahme hängt von Größe, Struktur und Ladungsverteilung der jeweiligen Tau-Spezies ab. Nicht jedes Tau-Monomer und nicht jedes Aggregat nutzt denselben Transportweg. Besonders seedingaktive Aggregate scheinen spezifische Sulfatierungsmuster der Heparansulfatketten zu erkennen. Veränderungen dieser Strukturen können die Tau-Aufnahme in experimentellen Systemen deutlich reduzieren.

Ein weiterer wichtiger Rezeptor ist das **Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)**. LRP1 ist an Lipidstoffwechsel, Endozytose und der Aufnahme zahlreicher Proteine beteiligt. Genetische oder pharmakologische Verminderung von LRP1 reduziert in Zell- und Tiermodellen die Aufnahme und Ausbreitung von Tau. Die Interaktion wird unter anderem durch Lysinreste in der Mikrotubuli-Bindungsregion von Tau vermittelt. ^[212]

LRP1 und Heparansulfat-Proteoglykane wirken wahrscheinlich nicht vollständig unabhängig voneinander. Zelloberflächenmoleküle können Tau zunächst konzentrieren und anschließend an endozytotische Rezeptoren übergeben.

Zusätzlich werden weitere Rezeptoren und Aufnahmewege untersucht, darunter muskarinische Rezeptoren, Integrine, LAG3, FGFR3 und verschiedene Lipoproteinrezeptoren. Ihre Bedeutung beim Menschen ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Endosomen und der Weg ins Zytoplasma

Nach der Aufnahme befindet sich Tau zunächst häufig in Endosomen. Für das eigentliche Seeding muss es jedoch mit dem löslichen Tau im Zytoplasma in Kontakt treten. Ein entscheidender, noch nicht vollständig verstandener Schritt besteht daher im Entweichen aus dem endosomal-lysosomalen System.

Tau-Aggregate könnten Endosomenmembranen direkt destabilisieren, Poren bilden oder vorhandene Schäden ausnutzen. Alternativ können unvollständig abgebaute Tau-Spezies aus späten Endosomen oder Lysosomen in das Zytoplasma gelangen. Dort wirken sie als Konformationsvorlage und rekrutieren lösliches Tau in wachsende Aggregate.

Die Effizienz dieses Prozesses ist vermutlich gering: Nur ein kleiner Teil des aufgenommenen Tau muss tatsächlich das Zytoplasma erreichen. Da ein einzelner stabiler Seed jedoch wiederholt weitere Moleküle rekrutieren kann, kann bereits eine geringe Menge biologisch bedeutsam sein.

Seeding in der neuen Zelle

Im Zytoplasma angekommen, bindet der fehlgefaltete Tau-Keim an lösliches Tau. Dabei werden normalerweise verborgene Aggregationsbereiche des Proteins zugänglich. Tau-Moleküle lagern sich an den Seed an, übernehmen dessen Konformation und verlängern das Aggregat.

Größere Aggregate können anschließend zerbrechen. Dadurch entstehen zusätzliche Enden, an denen weiteres Tau angelagert werden kann. Dieser Zyklus aus Wachstum und Fragmentierung vermehrt die Zahl seedingfähiger Strukturen, ohne dass dazu eine erhöhte Tau-Produktion erforderlich sein muss.

Nicht jede Tau-Spezies besitzt dieselbe Seeding-Aktivität. Untersuchungen identifizierten seltene, lösliche, phosphorylierte Tau-Komplexe mit hohem Molekulargewicht, die aufgenommen, axonal transportiert und an synaptisch verbundene Neuronen weitergegeben werden können. Solche Zwischenformen

könnten biologisch bedeutsamer sein als große, weitgehend unbewegliche neurofibrilläre Bündel. ^[213]

Tau-Stämme und strukturelle Varianten

Tau kann unterschiedliche dreidimensionale Faltungen annehmen. Solche stabilen Konformationsvarianten werden häufig als **Tau-Stämme** bezeichnet. Sie können sich hinsichtlich Zelltyppräferenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit, Aggregatform und toxischer Wirkung unterscheiden.

Kryoelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass Alzheimer, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration, Pick-Krankheit und weitere Tauopathien jeweils charakteristische filamentöse Tau-Strukturen besitzen. Diese Unterschiede könnten erklären, weshalb verschiedene Erkrankungen trotz Beteiligung desselben Proteins unterschiedliche Hirnregionen und Zelltypen betreffen.

Auch innerhalb der Alzheimer-Krankheit besteht biologische Heterogenität. Unterschiede in posttranslationalen Modifikationen, Tau-Isoformen und Co-Faktoren können die Seeding-Aktivität und den klinischen Verlauf beeinflussen. Das Vorhandensein von Tau allein sagt daher weniger aus als seine konkrete Struktur und biologische Aktivität.

Axonaler und transsynaptischer Transport

Tau kann innerhalb einer Nervenzelle entlang von Axonen und Dendriten transportiert werden. Nach Freisetzung an präsynaptischen oder postsynaptischen Strukturen kann es von verbundenen Nervenzellen aufgenommen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass erhöhte neuronale Aktivität sowohl die Freisetzung als auch die spätere Ausbreitung der Tau-Pathologie verstärken kann. ^[214]

Dieser Befund liefert eine plausible Erklärung dafür, warum stark miteinander kommunizierende Hirnregionen häufig ähnliche Tau-Lasten entwickeln. Neuronale Aktivität ist dabei grundsätzlich lebensnotwendig und darf nicht als schädlicher Prozess missverstanden werden. Problematisch wird sie möglicherweise dann, wenn bereits seedingfähiges Tau vorhanden ist und hochaktive Netzwerke dessen Freisetzung und Weitergabe erleichtern.

Das Konnektom als Ausbreitungslandkarte

Das menschliche Gehirn besitzt ein individuelles Netzwerk struktureller und funktioneller Verbindungen, das als **Konnektom** bezeichnet wird. Tau-PET-Studien zeigen, dass sich die regionale Tau-Verteilung teilweise anhand dieser Verbindungen modellieren lässt. In einer Untersuchung entlang des Alzheimer-Kontinuums konnten Netzwerkmodelle einen großen Anteil des beobachteten räumlichen Tau-Musters erklären. ^[215]

Besonders bedeutsam scheint die Verbindung zwischen einer regionalen Ausgangslast und den funktionellen Kontakten zu weiteren Hirnregionen zu sein. Regionen, die stark mit einem Tau-reichen Ausgangsgebiet verbunden sind, zeigen im Verlauf häufig eine schnellere Akkumulation. Auch individuelle Unterschiede in der funktionellen Netzwerkarchitektur stehen mit unterschiedlichen Progressionsraten in Verbindung. ^[216]

Die Ausbreitung folgt jedoch nicht ausschließlich neuronalen Leitungsbahnen. Regionale Zelltypen, Genexpression, Stoffwechsel, Myelinisierung, Immunmilieu und Proteostase bestimmen zusätzlich, wie empfänglich eine Region für Tau-Seeds ist. Das Konnektom liefert daher eine Transportstruktur, während die lokale Vulnerabilität darüber entscheidet, ob sich dort tatsächlich eine Pathologie etabliert.

Die Rolle von Mikroglia

Mikroglia können extrazelluläres Tau aufnehmen und abbauen. Damit erfüllen sie zunächst eine schützende Reinigungsfunktion. Gelingt der lysosomale Abbau jedoch nicht vollständig, können Tau-Fragmente oder seedingaktive Aggregate erneut freigesetzt werden. Mikroglia können dadurch je nach Zustand sowohl zur Entfernung als auch zur Weitergabe von Tau beitragen.

In einem Mausmodell reduzierte die Depletion von Mikroglia die Tau-Ausbreitung vom entorhinalen Cortex in den Hippocampus. Auch die Hemmung der Exosomenbildung verminderte die Propagation. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass mikrogliale extrazelluläre Vesikel zumindest in bestimmten experimentellen Situationen als Transportvehikel dienen können. ^[217]

Die vollständige Ausschaltung von Mikroglia wäre daraus jedoch keine sinnvolle therapeutische Schlussfolgerung. Mikroglia werden für Immunabwehr, Synapsenpflege, Reparatur und Proteinabbau benötigt. Das Ziel müsste vielmehr

darin bestehen, ihre Abbaukapazität zu erhalten und eine pathologische Wiederfreisetzung von Tau zu verhindern.

Astrozyten und interneuronale Netzwerke

Auch Astrozyten nehmen extrazelluläres Tau auf. Sie können es lysosomal abbauen, unter bestimmten Bedingungen jedoch ebenfalls ansammeln oder weitergeben. Astrozytäre Tau-Pathologie ist besonders bei einigen primären Tauopathien ausgeprägt, kann aber auch das neuronale Umfeld bei Alzheimer beeinflussen.

Extrazelluläre Vesikel, die aus menschlichem Alzheimer-Gehirngewebe isoliert wurden, zeigten in experimentellen Systemen eine höhere Tau-Seeding-Aktivität und effizientere neuronale Aufnahme als Kontrollvesikel. Nach Injektion in gealterte Mäuse förderten sie insbesondere Tau-Veränderungen in GABAergen Interneuronen des Hippocampus. [\[218\]](#)

Eine Schädigung inhibitorischer Interneurone kann das Gleichgewicht zwischen erregender und hemmender Netzwerkaktivität verschieben. Daraus können Hypererregbarkeit, veränderte Oszillationen und weitere Tau-Freisetzung entstehen. Tau-Ausbreitung und Netzwerkstörung könnten sich damit gegenseitig verstärken.

Amyloid als Beschleuniger

Amyloid- β und Tau beeinflussen einander. Amyloid kann neuronale Hyperaktivität, Calciumfehlregulation, Entzündung und endosomal-lysosomale Störungen fördern. Diese Veränderungen können Tau-Freisetzung, Aufnahme, Phosphorylierung und Seeding begünstigen.

Aus menschlichen Alzheimer-Synapsen isolierte extrazelluläre Vesikel enthielten seedingaktives Tau; die Seeding-Aktivität war mit der Amyloid- β 42-Belastung verbunden. Bildgebungsstudien zeigen zudem, dass die neokortikale Tau-Ausbreitung bei ausgeprägter Amyloid-Pathologie schneller verläuft. Amyloid könnte somit weniger als alleiniger direkter Zelltöter wirken, sondern ein Milieu schaffen, in dem sich Tau effektiver durch neuronale Netzwerke ausbreiten kann. [\[219\]](#)

Clearance oder Weitergabe

Extrazelluläres Tau steht an einem biologischen Entscheidungspunkt. Es kann enzymatisch abgebaut, von Mikroglia oder Astrozyten aufgenommen, über Liquor

und interstitielle Flüssigkeit abtransportiert oder von Neuronen internalisiert werden. Ob daraus eine erfolgreiche Reinigung oder eine weitere Pathologie entsteht, hängt von Tau-Struktur, Vesikelbindung, Rezeptoren, Proteasen, lysosomaler Funktion und regionalem Zellmilieu ab.

Die zelluläre Weitergabe von Tau ist deshalb nicht zwangsläufig. Das Gehirn verfügt über zahlreiche Barrieren gegen Propagation. Erst wenn Freisetzung, Stabilität, Aufnahme, endosomales Entkommen und Seeding nacheinander erfolgreich verlaufen, kann eine neue Zelle dauerhaft betroffen werden.

Therapeutische Angriffspunkte

Die mehrstufige Tau-Propagation eröffnet verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Antikörper könnten extrazelluläres Tau binden und dessen Aufnahme verhindern. Andere Ansätze richten sich gegen HSPG-abhängige Bindung, LRP1, Vesikelbildung, Tau-Seeding oder die endosomale Freisetzung ins Zytoplasma. Zusätzlich werden Impfstoffe, intrazelluläre Antikörperfragmente und molekulare Degradier untersucht.

Ein Vorteil extrazellulärer Zielstrukturen besteht darin, dass Antikörper sie erreichen können, ohne in jede Nervenzelle eindringen zu müssen. Gleichzeitig befindet sich nur ein kleiner Anteil des gesamten Tau außerhalb der Zelle. Die Therapie muss daher genau die propagationsrelevanten Spezies erkennen, ohne physiologisches Tau oder notwendige Rezeptorfunktionen unangemessen zu beeinträchtigen.

Bisher konnte keine gegen Tau-Ausbreitung gerichtete Therapie einen gesicherten klinischen Nutzen in der Routineversorgung etablieren. Die präklinische Evidenz ist umfangreich, doch die Übertragung bleibt schwierig. Unklar ist unter anderem, welche Tau-Spezies beim Menschen die wichtigste Weitergabeform darstellt und in welchem Krankheitsstadium die Blockade noch wirksam sein kann.

Ausbreitung und lokale Entstehung

Das Propagationsmodell erklärt einen wichtigen Teil der anatomischen Progression, darf jedoch nicht als alleinige Erklärung missverstanden werden. Tau kann auch unabhängig in besonders vulnerablen Zellen fehlfalten. Alterung, Stoffwechselstörungen, genetische Faktoren, Entzündung und gestörte Proteostase können in mehreren Regionen parallel pathologische Veränderungen auslösen.

Wahrscheinlich wirken lokale Entstehung und netzwerkgebundene Weitergabe zusammen. Krankhafte Tau-Spezies entstehen zunächst in vulnerablen Zellen, werden anschließend entlang neuronaler Verbindungen verbreitet und treffen in den Empfängerregionen auf unterschiedlich günstige Bedingungen für weiteres Seeding.

Vom Molekül zum klinischen Verlauf

Die Tau-Ausbreitung verbindet molekulare Fehlfaltung mit dem schrittweisen Verlust komplexer Hirnfunktionen. Beginnt die Pathologie im entorhinalen Cortex und Hippocampus, stehen Gedächtnisstörungen im Vordergrund. Erfasst sie sprachdominante, parietale oder frontale Netzwerke, kommen Sprach-, Orientierungs-, Handlungs- und Verhaltensstörungen hinzu.

Damit liefert das Propagationsmodell eine biologische Erklärung dafür, weshalb sich Alzheimer über Jahre von einer umschriebenen Gedächtnisstörung zu einer umfassenden Erkrankung neuronaler Netzwerke entwickelt. Nicht die bloße Menge des Tau-Proteins, sondern seine Konformation, Seeding-Aktivität, zelluläre Aufnahme und räumliche Ausbreitung bestimmen wesentlich den Krankheitsverlauf.

Im nächsten Abschnitt werden Neuroinflammation und das NLRP3-Inflammasom vertieft. Dabei geht es um die Frage, wie Amyloid und Tau Mikroglia aktivieren, wie IL-1 β , NF- κ B, TLR4 und Komplementsignale Synapsen und Nervenzellen beeinflussen und warum eine Immunreaktion zugleich schützend und zerstörerisch wirken kann.

Literatur

[206] Braak H, Braak E. *Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathologica. 1991;82(4):239–259.

DOI: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809)

PubMed: [PMID 1759558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/) ↵

[207] Jucker M, Walker LC. *Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases*. Nature. 2013;501(7465):45–51.

DOI: [10.1038/nature12481](https://doi.org/10.1038/nature12481)

PubMed: [PMID 24005412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005412/) ↵

[208] Gibbons GS, Lee VMY, Trojanowski JQ. *Mechanisms of Cell-to-Cell Transmission of Pathological Tau: A Review*. JAMA Neurology. 2019;76(1):101–108.

DOI: [10.1001/jamaneurol.2018.2505](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2505)

PubMed: [PMID 30193298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193298/) ↵

[209] Pooler AM, Phillips EC, Lau DHW, Noble W, Hanger DP. *Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity*. EMBO Reports. 2013;14(4):389–394.

DOI: [10.1038/embor.2013.15](https://doi.org/10.1038/embor.2013.15)

PubMed: [PMID 23412472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23412472/)

Yamada K, Holth JK, Liao F et al. *Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo*. Journal of Experimental Medicine. 2014;211(3):387–393.

DOI: [10.1084/jem.20131685](https://doi.org/10.1084/jem.20131685)

PubMed: [PMID 24534188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24534188/) ↵

[210] Miyoshi E, Bilousova T, Melnik M et al. *Exosomal tau with seeding activity is released from Alzheimer's disease synapses, and seeding potential is associated with amyloid beta*. Laboratory Investigation. 2021;101(12):1605–1617.

DOI: [10.1038/s41374-021-00644-z](https://doi.org/10.1038/s41374-021-00644-z)

PubMed: [PMID 34462532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462532/)

Fowler SL, Behr TS, Turkes E et al. *Tau filaments are tethered within brain extracellular vesicles in Alzheimer's disease*. Nature Neuroscience. 2025;28(1):40–48.

DOI: [10.1038/s41593-024-01801-5](https://doi.org/10.1038/s41593-024-01801-5)

PubMed: [PMID 39572740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39572740/) ↵

[211] Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N et al. *Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(33):E3138–E3147.

DOI: [10.1073/pnas.1301440110](https://doi.org/10.1073/pnas.1301440110)

PubMed: [PMID 23898162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898162/) ↵

[212] Rauch JN, Luna G, Guzman E et al. *LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread*. Nature. 2020;580(7803):381–385.

DOI: [10.1038/s41586-020-2156-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2156-5)

PubMed: [PMID 32296178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296178/) ↵

[213] Takeda S, Wegmann S, Cho H et al. *Neuronal uptake and propagation of a*

rare phosphorylated high-molecular-weight tau derived from Alzheimer's disease brain. Nature Communications. 2015;6:8490.

DOI: [10.1038/ncomms9490](https://doi.org/10.1038/ncomms9490)

[Originalpublikation ↵](#)

[214] Wu JW, Hussaini SA, Bastille IM et al. *Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo*. Nature Neuroscience. 2016;19(8):1085–1092.

DOI: [10.1038/nn.4328](https://doi.org/10.1038/nn.4328)

PubMed: [PMID 27322420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322420/) ↵

[215] Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT et al. *Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease*. Nature Communications. 2020;11:2612.

DOI: [10.1038/s41467-020-15701-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2)

[Originalpublikation ↵](#)

[216] Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J et al. *Functional brain architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease*. Nature Communications. 2020;11:347.

DOI: [10.1038/s41467-019-14159-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14159-1)

[Originalpublikation ↵](#)

[217] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S et al. *Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation*. Nature Neuroscience. 2015;18(11):1584–1593.

DOI: [10.1038/nn.4132](https://doi.org/10.1038/nn.4132)

PubMed: [PMID 26436904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436904/) ↵

[218] Ruan Z, Pathak D, Venkatesan Kalavai S et al. *Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons*. Brain. 2021;144(1):288–309.

DOI: [10.1093/brain/awaa376](https://doi.org/10.1093/brain/awaa376)

PubMed: [PMID 33246331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246331/) ↵

[219] Miyoshi E, Bilousova T, Melnik M et al. *Exosomal tau with seeding activity is released from Alzheimer's disease synapses, and seeding potential is associated with amyloid beta*. Laboratory Investigation. 2021;101(12):1605–1617.

DOI: [10.1038/s41374-021-00644-z](https://doi.org/10.1038/s41374-021-00644-z)

PubMed: [PMID 34462532](#) ↵

Neuroinflammation und NLRP3 – Wenn die Immunantwort des Gehirns chronisch wird

Entzündungen sind nicht grundsätzlich schädlich. Sie gehören zu den wichtigsten Schutz- und Reparaturmechanismen des Organismus. Auch im Gehirn dienen Immunreaktionen dazu, Krankheitserreger zu erkennen, beschädigte Zellen zu beseitigen, Gewebe zu reparieren und die Stabilität neuronaler Netzwerke zu erhalten. Problematisch wird die Immunantwort erst dann, wenn sie nicht mehr angemessen beendet wird, sich gegen körpereigene Strukturen richtet oder über Jahre in einem chronisch aktivierten Zustand verbleibt.

Bei der Alzheimer-Krankheit finden sich bereits in frühen Stadien Veränderungen der angeborenen Immunantwort. Mikroglia sammeln sich um Amyloid-Plaques, Astrozyten verändern ihre Stoffwechsel- und Unterstützungsfunktionen, Komplementfaktoren markieren Synapsen und entzündliche Signalwege beeinflussen Tau-Phosphorylierung, Gefäßfunktion und neuronale Überlebensmechanismen. Neuroinflammation gilt deshalb heute nicht mehr lediglich als Folge bereits abgestorbener Nervenzellen, sondern als dynamischer Bestandteil des Krankheitsprozesses. ^[220]

Eine sterile Entzündung

Anders als bei einer bakteriellen oder viralen Infektion wird die Alzheimer-assoziierte Immunreaktion meist nicht durch einen eindringenden Erreger ausgelöst. Sie entsteht vor allem durch körpereigene Gefahrensignale. Hierzu gehören fehlgefaltete Amyloid- und Tau-Proteine, beschädigte Zellmembranen, freigesetztes ATP, oxidierte Lipide, mitochondriale Bestandteile, Cholesterinkristalle und Bruchstücke sterbender Nervenzellen.

Solche endogenen Gefahrensignale werden als **damage-associated molecular patterns** oder DAMPs bezeichnet. Mikroglia und Astrozyten erkennen sie mithilfe sogenannter Mustererkennungsrezeptoren. Zu diesen gehören Toll-like-Rezeptoren, Scavenger-Rezeptoren, Komplementrezeptoren, RAGE, TREM2 und intrazelluläre Sensoren wie NLRP3. Ihre Aktivierung setzt Signalkaskaden in Gang, die zunächst der Beseitigung des Problems dienen sollen.

Bleiben Amyloid, Tau und Zellschäden jedoch dauerhaft bestehen, wird auch die Immunantwort immer wieder aktiviert. Aus einer vorübergehenden Schutzreaktion kann so eine chronische, sterile Neuroinflammation entstehen. ^[221]

Mikroglia zwischen Schutz und Schädigung

Mikroglia sind die ortsansässigen Immunzellen des zentralen Nervensystems. Im gesunden Gehirn überwachen sie mit beweglichen Zellfortsätzen kontinuierlich ihre Umgebung. Sie beseitigen Zelltrümmer, unterstützen Reparaturprozesse, regulieren synaptische Verbindungen und reagieren auf kleinste Veränderungen der Gewebeintegrität.

Bei beginnender Amyloid-Ablagerung wandern Mikroglia zu den betroffenen Bereichen und lagern sich um Plaques an. Dort können sie Amyloid aufnehmen, verdichten und teilweise abbauen. Diese Reaktion kann zunächst schützend sein, weil sie die räumliche Ausbreitung löslicher und potenziell toxischer Amyloidformen begrenzt.

Mit fortschreitender Erkrankung verändern Mikroglia jedoch ihr Genexpressions-, Stoffwechsel- und Funktionsprofil. Einige Populationen verlieren ihre normale Überwachungsfunktion, andere produzieren entzündliche Mediatoren oder phagozytieren synaptische Strukturen. Die ältere Einteilung in „M1“- und „M2“-Mikroglia wird dieser biologischen Vielfalt nicht gerecht. Moderne Einzelzellanalysen zeigen zahlreiche überlappende Zustände, deren Funktionen von Krankheitsstadium, Gehirnregion, Alter, Geschlecht und genetischer Ausstattung abhängen. ^[222]

TREM2 und die Plaquebarriere

Eine zentrale Rolle bei der mikroglialen Antwort spielt **TREM2**. Dieser Rezeptor erkennt unter anderem Lipide und geschädigte Zellmembranen und unterstützt Überleben, Stoffwechsel, Migration und Phagozytose von Mikroglia. Seltene Varianten des TREM2-Gens erhöhen das Alzheimer-Risiko deutlich.

TREM2-abhängige Mikroglia können sich um Amyloid-Plaques gruppieren und eine Art zelluläre Barriere bilden. Dadurch werden die Ablagerungen dichter organisiert und möglicherweise weniger neurotoxische Amyloidstrukturen an das umgebende Gewebe abgegeben. Eine unzureichende TREM2-Funktion kann diese Reaktion beeinträchtigen.

Gleichzeitig ist auch TREM2 kein ausschließlich schützendes System. Je nach Krankheitsphase können TREM2-abhängige Immunzustände Entzündung, Lipidansammlung und Gewebeveränderungen mit beeinflussen. Therapeutische Strategien müssen deshalb berücksichtigen, wann und in welchem mikroglialen Zustand eine Aktivierung oder Hemmung sinnvoll wäre. ^[223]

Toll-like-Rezeptoren als Gefahrensensoren

Zu den wichtigsten Mustererkennungsrezeptoren gehören die **Toll-like-Rezeptoren**. Insbesondere TLR2 und TLR4 können durch Amyloid-Aggregate, beschädigte Zellbestandteile und entzündliche Signale aktiviert werden. Nach Rezeptorbindung werden intrazelluläre Adapterproteine wie MyD88 rekrutiert. Dadurch entstehen Signalkaskaden über IRAK, TRAF6, MAP-Kinasen und den Transkriptionsfaktor NF-κB.

TLR-Signale besitzen eine Doppelrolle. Eine akute Aktivierung kann die Aufnahme und Beseitigung von Amyloid fördern. Eine chronische Aktivierung verstärkt dagegen die Produktion proinflammatorischer Mediatoren und kann die mikrogliale Phagozytose langfristig beeinträchtigen. Experimentelle Studien zeigen deshalb abhängig von Zeitpunkt und Modell sowohl schützende als auch schädliche Wirkungen der TLR4-Aktivität. ^[224]

NF-κB – Das entzündliche Transkriptionsprogramm

NF-κB ist kein einzelnes Protein, sondern eine Familie von Transkriptionsfaktoren. Im Ruhezustand wird der Komplex durch IκB-Proteine im Zytoplasma zurückgehalten. Entzündliche Signale aktivieren den IκB-Kinase-Komplex, der IκB phosphoryliert und dessen Abbau auslöst. NF-κB kann daraufhin in den Zellkern gelangen und die Expression zahlreicher Immun- und Stressgene steuern.

Zu den NF-κB-regulierten Genen gehören Vorstufen von IL-1β und IL-18, TNF, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Enzyme des oxidativen Stoffwechsels und Komponenten des NLRP3-Inflammasoms. Der Signalweg bildet damit eine Verbindung zwischen der Erkennung eines Gefahrensignals und der Vorbereitung einer entzündlichen Zellantwort.

NF-κB besitzt zugleich physiologische Funktionen bei Zellüberleben, Immunabwehr und synaptischer Plastizität. Eine vollständige systemische Blockade wäre daher weder selektiv noch ungefährlich. Entscheidend ist die anhaltende und fehlgeleitete Aktivierung in bestimmten Zellen und Krankheitsphasen, nicht die Existenz des

Signalwegs selbst.

Das NLRP3-Inflammasom

Zu den wichtigsten molekularen Schaltstellen der Alzheimer-assoziierten Neuroinflammation gehört das **NLRP3-Inflammasom**. Es handelt sich um einen intrazellulären Proteinkomplex, der vor allem in Zellen des angeborenen Immunsystems gebildet wird. Seine Hauptbestandteile sind der Sensor NLRP3, das Adapterprotein ASC und die inaktive Vorstufe der Protease Caspase-1.

Nach Aktivierung lagern sich diese Komponenten zu einem großen Signalkomplex zusammen. ASC bildet dabei filamentöse Strukturen, die häufig als ASC-Specks bezeichnet werden. Pro-Caspase-1 wird an den Komplex rekrutiert und in aktive Caspase-1 überführt. Diese spaltet anschließend die inaktiven Vorstufen pro-IL-1 β und pro-IL-18 in ihre biologisch aktiven Formen. ^[225]

Das Inflammasom ist somit keine einzelne entzündliche Substanz, sondern eine molekulare Verarbeitungsplattform. Es entscheidet darüber, ob bestimmte bereits vorbereitete Zytokine aktiviert und freigesetzt werden.

Das Zwei-Signal-Modell

Die klassische NLRP3-Aktivierung wird vereinfacht als zweistufiger Prozess beschrieben. Das erste Signal, das sogenannte **Priming**, wird häufig über TLR-, Zytokin- oder RAGE-Signale vermittelt. Über NF- κ B steigt dadurch die Expression von NLRP3 sowie der Vorstufen von IL-1 β und IL-18.

Das zweite Signal aktiviert die eigentliche Zusammenlagerung des Inflammasoms. Auslöser können Kaliumverlust, Calciumveränderungen, extrazelluläres ATP, mitochondriale reaktive Sauerstoffspezies, oxidierte mitochondriale DNA oder lysosomale Schäden sein.

Dieses Modell erklärt, weshalb eine Zelle nicht auf jedes einzelne Stresssignal sofort mit maximaler Inflammasomaktivität reagiert. Erst die Kombination aus entzündlicher Vorbereitung und einem zusätzlichen Gefahrensignal führt zur vollständigen Aktivierung.

Amyloid als NLRP3-Aktivator

Fibrilläres Amyloid- β kann von Mikroglia aufgenommen und in Lysosomen transportiert werden. Ist das Material schwer abbaubar, können lysosomale Membranen geschädigt werden. Dabei gelangen Cathepsine und weitere lysosomale Bestandteile ins Zytoplasma, was zur NLRP3-Aktivierung beitragen kann.

Bereits 2008 wurde gezeigt, dass Amyloid- β in Mikroglia über lysosomale Schädigung den NLRP3-Komplex aktiviert. In humanem Gewebe wurden später erhöhte aktive Caspase-1-Signale bei leichter kognitiver Störung und Alzheimer beschrieben. In APP/PS1-Mäusen reduzierten genetische Defekte von NLRP3 oder Caspase-1 Amyloidbelastung und kognitive Beeinträchtigungen und verbesserten die mikrogliale Amyloid-Clearance.^[226]

Diese Befunde stützen eine Rückkopplungsschleife: Amyloid aktiviert Mikroglia und NLRP3; chronische Inflammasomaktivität schwächt wiederum die effiziente Amyloidbeseitigung und fördert ein entzündliches Gewebemilieu.

ASC-Specks als Amyloidkeime

Aktivierte Mikroglia können ASC-Specks in den Extrazellularraum freisetzen. Diese Strukturen können Amyloid- β binden und dessen Zusammenlagerung beschleunigen. In experimentellen Modellen wirkten mikrogliale ASC-Specks als Kreuzkeime für Amyloid-Oligomere und -Aggregate.

Wurden ASC-Specks in den Hippocampus amyloidbildender Mäuse injiziert, verstärkten sie die Ausbreitung der Amyloid-Pathologie. Fehlte ASC, war das Seeding deutlich reduziert. Antikörper gegen ASC konnten den Effekt in diesem Modell abschwächen.^[227]

Damit entsteht eine direkte molekulare Verbindung zwischen Entzündung und Proteinaggregation. Das Inflammasom reagiert nicht nur auf Amyloid, sondern kann über seine eigenen Strukturprodukte die weitere Amyloidbildung fördern.

Tau aktiviert ebenfalls NLRP3

Auch fehlgefaltetes Tau kann von Mikroglia aufgenommen und lysosomal verarbeitet werden. Aggregierte Tau-Spezies aktivieren in experimentellen

Systemen den NLRP3-ASC-Komplex. Gleichzeitig verstärkt NLRP3 die Tau-Pathologie.

In Tau-Mausmodellen führte der Verlust von NLRP3 oder ASC zu einer geringeren Tau-Hyperphosphorylierung und Aggregation. Dabei wurden Veränderungen von Tau-Kinasen und -Phosphatasen beobachtet. Umgekehrt konnte Tau selbst das Inflammasom aktivieren. NLRP3 bildet daher einen möglichen Verstärkungsknoten zwischen Amyloid- und Tau-Pathologie.^[228]

Diese Ergebnisse stammen überwiegend aus experimentellen Modellen. Sie belegen einen mechanistischen Zusammenhang, noch keinen klinischen Nutzen einer NLRP3-Hemmung beim Menschen.

Caspase-1 und die Reifung von Zytokinen

Aktivierte Caspase-1 verarbeitet pro-IL-1 β und pro-IL-18 zu IL-1 β und IL-18. Beide Zytokine können Immunzellen aktivieren, Gefäß- und Astrozytenfunktionen verändern und neuronale Signalwege beeinflussen.

IL-1 β wirkt je nach Konzentration, Dauer und Zelltyp unterschiedlich. Kurzzeitige Signale können physiologische Immun- und Reparaturprozesse unterstützen. Eine chronische Überproduktion fördert dagegen weitere Zytokinfreisetzung, oxidative Belastung, synaptische Dysfunktion und möglicherweise Tau-regulierende Kinasen.

IL-18 beeinflusst natürliche Killerzellen, T-Zell-Antworten und weitere immunologische Prozesse. Seine genaue Rolle in der Alzheimer-Krankheit ist weniger gut geklärt als diejenige von IL-1 β .

Gasdermin D und Pyroptose

Caspase-1 spaltet außerdem **Gasdermin D**. Das freigesetzte N-terminale Fragment bildet Poren in der Zellmembran. Durch diese Poren können IL-1 β und IL-18 freigesetzt werden. Bei starker Aktivierung kommt es zu einer entzündlichen Form des Zelltods, der **Pyroptose**.

Ob und in welchem Umfang Mikroglia, Astrozyten oder Nervenzellen bei der menschlichen Alzheimer-Krankheit tatsächlich durch Pyroptose zugrunde gehen, ist noch nicht vollständig geklärt. In Zell- und Tiermodellen finden sich Hinweise auf entsprechende Signalwege. Ihre Bedeutung im menschlichen Krankheitsverlauf

muss jedoch sorgfältig von allgemeinen Entzündungsmarkern abgegrenzt werden.

Komplement und frühe Synapsenverluste

Das **Komplementsystem** gehört ebenfalls zur angeborenen Immunabwehr. Während der Gehirnentwicklung markiert es schwache oder überzählige Synapsen, die anschließend von Mikroglia entfernt werden. Dieser physiologische Mechanismus kann bei neurodegenerativen Erkrankungen fehlgeleitet reaktiviert werden.

In Alzheimer-Mausmodellen waren C1q und C3 bereits vor ausgeprägter Plaquebildung an Synapsen erhöht. Mikroglia nahmen komplementmarkierte Synapsen auf. Die Blockade von C1q, C3 oder mikroglialen Komplementrezeptoren reduzierte den frühen Synapsenverlust. ^[229]

Diese Befunde liefern einen möglichen Mechanismus dafür, weshalb synaptische Verbindungen bereits früh verloren gehen können. Eine ursprünglich für Entwicklung und Gewebereinigung vorgesehene Markierungsfunktion wird unter chronischem Krankheitsstress erneut aktiviert und erfasst möglicherweise noch funktionelle Synapsen.

Astrozyten als Immun- und Stoffwechseelpartner

Astrozyten regulieren Neurotransmitter, Kaliumhaushalt, Energieversorgung, Blut-Hirn-Schranke und synaptische Funktionen. Bei Alzheimer verändern sie ihre Morphologie und Genexpression. Einige reaktive Astrozyten umgeben Plaques, nehmen Amyloid auf und bilden eine Gewebefbarriere. Andere verlieren unterstützende Funktionen oder verstärken entzündliche Signale.

Aktivierte Mikroglia können über IL-1 α , TNF und C1q bestimmte reaktive Astrozytenzustände induzieren, die in experimentellen Systemen weniger trophisch und teilweise neurotoxisch wirken. Die frühere Bezeichnung dieser Zustände als „A1-Astrozyten“ war für die Forschung wichtig, beschreibt aber ebenso wie das M1/M2-Modell nur einen Teil der tatsächlichen biologischen Vielfalt. ^[230]

Astrozyten produzieren zudem Komplementfaktor C3. Chronische C3/C3aR-Signale können mikrogliale Funktionen und Amyloidverarbeitung verändern. Mikroglia und Astrozyten bilden damit ein wechselseitiges Kommunikationssystem, das je nach Zustand Schutz, Reparatur oder chronische Schädigung fördern kann.

TNF, IL-6 und Chemokine

Neben IL-1 β werden bei Neuroinflammation zahlreiche weitere Mediatoren freigesetzt. **TNF** kann über TNFR1 und TNFR2 unterschiedliche, teilweise gegensätzliche Effekte auslösen. TNFR1-Signale sind häufiger mit Entzündung und Zelltod verbunden, während TNFR2 unter bestimmten Bedingungen Reparatur- und Überlebensprozesse unterstützt.

IL-6 kann klassische und trans-signalisierende Wege nutzen und sowohl regenerative als auch chronisch entzündliche Wirkungen entfalten. Chemokine wie CCL2, CXCL10 und CX3CL1 regulieren Zellwanderung und die Kommunikation zwischen Neuronen, Mikroglia, Astrozyten und peripheren Immunzellen.

Die Konzentration eines einzelnen Zytokins erlaubt daher nur begrenzte Rückschlüsse auf den gesamten Immunzustand. Entscheidend sind zeitliche Muster, Rezeptorverteilung, Zellquelle und das Zusammenspiel mehrerer Mediatoren.

Oxidativer Stress und mitochondriale Signale

Aktivierte Mikroglia produzieren reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies. In begrenzten Mengen dienen diese der Immunabwehr und Signalübertragung. Eine chronische Produktion kann jedoch Lipide, Proteine, Mitochondrien und DNA schädigen.

Geschädigte Mitochondrien setzen ihrerseits reaktive Sauerstoffspezies, mitochondriale DNA und weitere DAMPs frei. Diese können NLRP3 weiter aktivieren. Gleichzeitig beeinträchtigt chronische Entzündung die Mitophagie, also die Beseitigung beschädigter Mitochondrien. Entzündung und mitochondriale Dysfunktion können sich dadurch gegenseitig verstärken.

Systemische Entzündung und Gehirn

Das Gehirn ist immunologisch nicht vollständig vom übrigen Körper isoliert. Zytokine können über spezialisierte Transportmechanismen, zirkumventrikuläre Organe, Endothelzellen und den Vagusnerv Signale an das Gehirn übermitteln. Bei einer gestörten Blut-Hirn-Schranke können zusätzliche Immunmediatoren und Zellen Zugang erhalten.

Akute Infektionen, Operationen oder systemische Entzündungen können bei

Menschen mit Demenz ein Delir oder eine vorübergehende deutliche Verschlechterung auslösen. Ob wiederholte systemische Entzündungsereignisse den langfristigen Verlauf der Alzheimer-Krankheit beschleunigen, ist biologisch plausibel und wird durch Beobachtungs- sowie experimentelle Daten gestützt, lässt sich für den einzelnen Patienten aber nicht sicher quantifizieren.

Darm-Hirn-Achse und NLRP3

Mikrobielle Metaboliten, bakterielle Zellwandbestandteile und Veränderungen der Darmbarriere können systemische Immunreaktionen beeinflussen. In experimentellen Modellen können Lipopolysaccharide, kurzkettige Fettsäuren und weitere mikrobielle Produkte mikrogliale Aktivität und Inflammationssignale modulieren.

Die Darm-Hirn-Achse ist ein relevantes Forschungsgebiet, doch aus den bisherigen Befunden folgt keine gesicherte Empfehlung für bestimmte Probiotika, Mikrobiomtests oder sogenannte Darmreinigungen zur Alzheimer-Therapie. Viele Ergebnisse stammen aus Tiermodellen, und menschliche Mikrobiomstudien werden durch Ernährung, Medikamente, Geografie, Alter und Begleiterkrankungen stark beeinflusst.

Warum klassische Entzündungshemmer nicht überzeugten

Beobachtungsstudien hatten zeitweise den Eindruck erweckt, eine langfristige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika könne das Alzheimer-Risiko senken. Randomisierte Studien bestätigten daraus jedoch keinen allgemeinen präventiven oder therapeutischen Nutzen.

In der ADAPT-Studie verbesserten Naproxen und Celecoxib die kognitive Entwicklung nicht. Die Behandlung wurde zudem wegen kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken vorzeitig gestoppt. Weitere Studien mit Glukokortikoiden, Hydroxychloroquin und verschiedenen NSAIDs zeigten ebenfalls keinen etablierten Nutzen bei bestehender Alzheimer-Erkrankung.^[231]

Diese Ergebnisse widerlegen nicht die Bedeutung der Neuroinflammation. Sie zeigen vielmehr, dass eine unspezifische systemische Entzündungshemmung möglicherweise zu spät einsetzt, nicht die entscheidenden Zellzustände erreicht oder zugleich schützende Immunfunktionen blockiert.

NLRP3 als Therapieziel

Selektive NLRP3-Inhibitoren konnten in verschiedenen Alzheimer- und Tau-Mausmodellen Amyloidbelastung, Tau-Pathologie, Entzündung und kognitive Defizite reduzieren. Untersucht werden direkte NLRP3-Hemmer, Caspase-1-Modulatoren, Antikörper gegen ASC-Specks und Strategien zur Stabilisierung lysosomaler oder mitochondrialer Funktionen.

Diese Befunde sind präklinisch vielversprechend. Es besteht jedoch noch kein zugelassenes NLRP3-Medikament zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Fragen zu Langzeitsicherheit, Infektionsrisiko, Blut-Hirn-Schranken-Passage, optimalem Krankheitsstadium und Patientenauswahl sind offen.

Eine dauerhafte NLRP3-Blockade könnte außerdem notwendige Abwehr- und Reparaturfunktionen beeinträchtigen. Therapeutisches Ziel wäre nicht die vollständige Ausschaltung der angeborenen Immunität, sondern die Begrenzung eines chronisch fehlregulierten Inflammasoms bei möglichst erhaltener Phagozytose und Gewebereparatur.

Neuroinflammation als dynamischer Prozess

Die Immunantwort verändert sich im Verlauf der Erkrankung. In frühen Phasen können Mikroglia Plaques begrenzen und Amyloid beseitigen. Später können chronischer Stoffwechselstress, Lipidansammlung, lysosomale Überlastung und wiederholte Gefahrensignale zu dysfunktionalen Zellzuständen führen.

Deshalb kann dieselbe Intervention je nach Stadium unterschiedliche Wirkungen haben. Eine frühe Stärkung der Phagozytose könnte sinnvoll sein, während in einer späteren Phase möglicherweise inflammasom- oder komplementvermittelte Schädigungen begrenzt werden müssten. Diese zeitliche Dynamik gehört zu den wichtigsten Herausforderungen immunologischer Alzheimer-Therapien.

Ein zentraler Verstärkungsknoten

NLRP3 verbindet mehrere zentrale Krankheitsachsen: Amyloid kann das Inflammasom aktivieren; ASC-Specks können Amyloidaggregation fördern; NLRP3 beeinflusst Tau-Kinasen und Tau-Aggregation; Caspase-1 aktiviert IL-1 β und IL-18; mikrogliale und astrozytäre Signale können Komplement und Synapsenverlust verstärken.

Neuroinflammation ist damit weder bloß Ursache noch ausschließlich Folge der Alzheimer-Krankheit. Sie bildet einen dynamischen Verstärkungsknoten zwischen Proteinaggregation, Zellstress, Synapsenverlust, Stoffwechselstörung und Gefäßschädigung.

Im nächsten Abschnitt werden Blut-Hirn-Schranke und neurovaskuläre Einheit vertieft. Dabei geht es um Endothelzellen, Perizyten, Astrozytenendfüße, APOE4, LRP1, RAGE und die Frage, wie Gefäßschäden den Eintritt entzündlicher Signale sowie die Amyloid-Clearance beeinflussen.

Literatur

[220] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Lancet Neurology. 2015;14(4):388–405.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)

PubMed: [PMID 25792098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792098/) ↵

[221] Heneka MT, Kummer MP, Latz E. *Innate immune activation in neurodegenerative disease*. Nature Reviews Immunology. 2014;14(7):463–477.

DOI: [10.1038/nri3705](https://doi.org/10.1038/nri3705)

PubMed: [PMID 24962261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962261/) ↵

[222] Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. *Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets*. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023;8:359.

DOI: [10.1038/s41392-023-01588-0](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01588-0)

PubMed: [PMID 37735487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37735487/) ↵

[223] Ulland TK, Colonna M. *TREM2 — a key player in microglial biology and Alzheimer disease*. Nature Reviews Neurology. 2018;14(11):667–675.

DOI: [10.1038/s41582-018-0072-1](https://doi.org/10.1038/s41582-018-0072-1)

PubMed: [PMID 30266932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266932/) ↵

[224] Song M, Jin J, Lim JE et al. *TLR4 mutation reduces microglial activation, increases A β deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease*. Journal of Neuroinflammation. 2011;8:92.

DOI: [10.1186/1742-2094-8-92](https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-92)

PubMed: [PMID 21827663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21827663/) ↵

[225] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. *The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics*. Nature Reviews Immunology. 2019;19(8):477–489.

DOI: [10.1038/s41577-019-0165-0](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0)

PubMed: [PMID 31036962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036962/) ↵

[226] Halle A, Hornung V, Petzold GC et al. *The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β* . Nature Immunology. 2008;9(8):857–865.

DOI: [10.1038/ni.1636](https://doi.org/10.1038/ni.1636)

PubMed: [PMID 18604209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604209/)

Heneka MT, Kummer MP, Stutz A et al. *NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice*. Nature. 2013;493(7434):674–678.

DOI: [10.1038/nature11729](https://doi.org/10.1038/nature11729)

PubMed: [PMID 23254930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254930/) ↵

[227] Venegas C, Kumar S, Franklin BS et al. *Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease*. Nature. 2017;552(7685):355–361.

DOI: [10.1038/nature25158](https://doi.org/10.1038/nature25158)

PubMed: [PMID 29293211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293211/) ↵

[228] Stancu IC, Cremers N, Vanrusselt H et al. *Aggregated Tau activates NLRP3-ASC inflammasome exacerbating exogenously seeded and non-exogenously seeded Tau pathology in vivo*. Acta Neuropathologica. 2019;137(4):599–617.

DOI: [10.1007/s00401-018-01957-y](https://doi.org/10.1007/s00401-018-01957-y)

PubMed: [PMID 30721409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721409/)

Ising C, Venegas C, Zhang S et al. *NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology*. Nature. 2019;575(7784):669–673.

DOI: [10.1038/s41586-019-1769-z](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1769-z)

PubMed: [PMID 31748742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748742/) ↵

[229] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM et al. *Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models*. Science. 2016;352(6286):712–716.

DOI: [10.1126/science.aad8373](https://doi.org/10.1126/science.aad8373)

PubMed: [PMID 27033548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033548/) ↵

[230] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE et al. *Neurotoxic reactive astrocytes*

are induced by activated microglia. Nature. 2017;541(7638):481–487.

DOI: [10.1038/nature21029](https://doi.org/10.1038/nature21029)

PubMed: [PMID 28099414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099414/) ↵

[231] Martin BK, Szekely C, Brandt J et al.; ADAPT Research Group. *Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial.* Archives of Neurology. 2008;65(7):896–905.

DOI: [10.1001/archneur.2008.65.7.nct70006](https://doi.org/10.1001/archneur.2008.65.7.nct70006)

PubMed: [PMID 18474729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474729/)

Meinert CL, McCaffrey LD, Breitner JCS; ADAPT Research Group. *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial: design, methods, and baseline results.* Alzheimer's & Dementia. 2009;5(2):93–104.

DOI: [10.1016/j.jalz.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.09.004)

PubMed: [PMID 19328435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328435/) ↵

Blut-Hirn-Schranke und neurovaskuläre Einheit – Wenn Gefäßschutz und Amyloid-Clearance versagen

Das Gehirn ist auf eine außergewöhnlich präzise kontrollierte Blutversorgung angewiesen. Nervenzellen besitzen nur geringe Energiereserven und benötigen fortlaufend Sauerstoff, Glukose und weitere Nährstoffe. Gleichzeitig müssen Krankheitserreger, Giftstoffe, Schwankungen der Blutzusammensetzung und unkontrollierte Immunreaktionen vom empfindlichen Hirngewebe ferngehalten werden. Diese Aufgaben übernimmt nicht eine einzelne Zellschicht, sondern ein funktionelles System aus Gefäßen, Stütz- und Nervenzellen: die **neurovaskuläre Einheit**.^[232]

Zu ihr gehören die Endothelzellen der Hirnkapillaren, Perizyten, Astrozytenendfüße, die Basalmembran, Mikroglia, glatte Gefäßmuskelzellen und die umgebenden Nervenzellen. Gemeinsam regulieren sie den Stofftransport zwischen Blut und Gehirn, passen die lokale Durchblutung an die neuronale Aktivität an und unterstützen den Abtransport von Stoffwechselprodukten. Die Blut-Hirn-Schranke ist somit kein statischer Schutzwall, sondern eine hochaktive Grenz- und Kommunikationsfläche.

Endothelzellen als selektive Grenzfläche

Die Innenwand der Hirnkapillaren wird von spezialisierten Endothelzellen gebildet. Anders als Endothelzellen vieler anderer Organe besitzen sie nur eine geringe unspezifische Vesikelaktivität und sind durch **Tight Junctions** eng miteinander verbunden. Proteine wie Claudin-5, Occludin und Zonula-occludens-Proteine begrenzen den unkontrollierten parazellulären Durchtritt wasserlöslicher Stoffe.

Diese Abdichtung bedeutet jedoch nicht, dass kein Stoffaustausch stattfindet. Sauerstoff und kleine fettlösliche Moleküle können teilweise passiv diffundieren. Glukose, Aminosäuren, Vitamine und weitere Substanzen benötigen dagegen spezialisierte Transporter. Andere Moleküle werden über rezeptor- oder adsorptionsvermittelte Transzytose transportiert. Effluxpumpen wie P-Glykoprotein befördern bestimmte Fremdstoffe und Stoffwechselprodukte wieder aus dem Gehirn heraus. ^[233]

Die Blut-Hirn-Schranke erfüllt daher zwei scheinbar gegensätzliche Aufgaben: Sie muss das Gehirn abschirmen und zugleich einen kontinuierlichen, hochselektiven Austausch ermöglichen. Eine zu durchlässige Barriere lässt potenziell schädliche Blutbestandteile eintreten; eine zu restriktive oder transportgestörte Barriere kann die Versorgung und Entsorgung des Gehirns beeinträchtigen.

Perizyten als Gefäßwächter

Perizyten liegen unmittelbar an der Außenseite der kapillären Endothelzellen und sind in die gemeinsame Basalmembran eingebettet. Sie kommunizieren mit Endothelzellen, Astrozyten und Nervenzellen und tragen zur Stabilität der Kapillaren, zur Regulation der Barrierefunktion und zur Steuerung des kapillären Blutflusses bei.

Ein Verlust oder eine Fehlfunktion von Perizyten kann die Tight Junctions schwächen, die unspezifische Transzytose erhöhen und die Zusammensetzung der Basalmembran verändern. In experimentellen Modellen führte eine Perizytendegeneration außerdem zu einer verminderten Anpassung der kapillären Durchblutung an neuronale Aktivität. Die Folge waren eine reduzierte Sauerstoffversorgung, metabolischer Stress und langfristig neurodegenerative Veränderungen. ^[234]

Perizyten sind damit nicht nur passive Stützzellen. Sie verbinden Gefäßstabilität,

Durchblutungsregulation, Stoffwechselversorgung und Protein-Clearance. Ihre Schädigung kann mehrere Alzheimer-relevante Prozesse gleichzeitig verstärken.

Astrozytenendfüße und Gefäßkommunikation

Astrozyten umschließen mit ihren Endfüßen große Teile der Hirngefäße. Sie vermitteln Signale zwischen aktiven Nervenzellen und der Gefäßwand, regulieren Wasser- und Ionenhaushalt und beeinflussen die Versorgung der Neuronen mit Energiesubstraten. Das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 ist besonders stark an astrozytären Endfüßen konzentriert und spielt auch bei perivaskulären Flüssigkeitsbewegungen eine Rolle.

Bei chronischer Neuroinflammation oder neurodegenerativen Prozessen können Astrozyten ihre Polarität und den geordneten Kontakt zur Gefäßwand verlieren. Eine Fehlverteilung von Aquaporin-4, reaktive Astrozytenzustände und Veränderungen der Basalmembran können dadurch Barrierefunktion, neurovaskuläre Kopplung und perivaskuläre Clearance beeinträchtigen.

Neurovaskuläre Kopplung

Wenn eine Hirnregion aktiv wird, steigt ihr Energie- und Sauerstoffbedarf innerhalb von Sekunden. Gesunde Gefäße reagieren darauf mit einer lokalen Erweiterung und erhöhtem Blutfluss. Dieser Vorgang wird als **neurovaskuläre Kopplung** bezeichnet und bildet zugleich die physiologische Grundlage funktioneller Bildgebungsverfahren wie der BOLD-fMRT.

An der Kopplung sind neuronale Botenstoffe, Astrozyten, Perizyten, Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen beteiligt. Eine Störung kann dazu führen, dass aktive Nervenzellen nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Glukose versorgt werden. Selbst ohne vollständigen Gefäßverschluss entsteht dadurch ein wiederkehrender relativer Energiemangel.

Bei Alzheimer und vaskulären kognitiven Störungen finden sich Hinweise auf eine eingeschränkte zerebrovaskuläre Reaktivität und neurovaskuläre Kopplung. Hypertonie, Diabetes, Arteriosklerose, Amyloidablagerungen in Gefäßwänden und Perizyten-schäden können zu dieser Dysfunktion beitragen.

Frühe Barriereveränderungen beim Menschen

Untersuchungen mit dynamischer kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie zeigen, dass die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke im Alter besonders im Hippocampus zunehmen kann. Diese Region ist für Gedächtnisbildung entscheidend und wird früh von Alzheimer-assoziierten Veränderungen betroffen. [\[235\]](#)

In einer Humanstudie waren erhöhte hippocampale Barrierepermeabilität und ein Liquormarker für Perizyten-schädigung bereits mit früher kognitiver Dysfunktion verbunden. Die Zusammenhänge bestanden in dieser Kohorte teilweise unabhängig von klassischen Amyloid- und Tau-Biomarkern. Dies spricht dafür, dass neurovaskuläre Schäden nicht ausschließlich als spätes Endprodukt der Amyloid- und Tau-Pathologie betrachtet werden können. [\[236\]](#)

Solche Befunde bedeuten nicht, dass jede gemessene Barriereveränderung Alzheimer verursacht. Blut-Hirn-Schranken-Störungen kommen auch bei vaskulären Erkrankungen, Entzündungen, Epilepsie, Trauma, Diabetes und normalem Altern vor. Sie können jedoch die Widerstandsfähigkeit des Gehirns verringern und bestehende neurodegenerative Prozesse verstärken.

sPDGFR β als Marker der Perizyten-schädigung

Perizyten exprimieren den **platelet-derived growth factor receptor beta** (PDGFR β). Bei einer Schädigung kann eine lösliche Form des Rezeptors, sPDGFR β , im Liquor ansteigen. Erhöhte Konzentrationen werden daher als möglicher Marker einer Perizyten-schädigung und neurovaskulären Dysfunktion untersucht.

sPDGFR β ist bislang kein alleiniger diagnostischer Routinetest für Alzheimer. Die Messmethoden, Referenzbereiche und klinische Interpretation müssen weiter standardisiert werden. In Verbindung mit Bildgebung und weiteren Barriereparametern kann der Marker jedoch helfen, vaskuläre und perizytenbezogene Krankheitsanteile wissenschaftlich zu erfassen. [\[237\]](#)

Was bei einer undichten Barriere ins Gehirn gelangt

Eine erhöhte Barrierepermeabilität ermöglicht den Eintritt von Blutbestandteilen, die im Gehirngewebe entzündliche oder toxische Wirkungen entfalten können. Dazu gehören Fibrinogen, Thrombin, Plasminogen, Albumin, Hämoglobinbestandteile und freie Eisenverbindungen. Auch periphere Zytokine und Immunzellen können unter

bestimmten Bedingungen leichter mit dem Gehirngewebe interagieren.

Fibrinogen kann nach Übertritt in das Gehirn zu Fibrin umgewandelt werden und Mikroglia über den CD11b/CD18-Rezeptorkomplex aktivieren. Gefäßleckage kann dadurch Neuroinflammation und oxidative Belastung fördern. Mikroblutungen setzen zusätzlich Hämoglobin und Eisen frei, die Lipidoxidation und Zellschäden verstärken können.

Eine gestörte Barriere wirkt daher nicht nur über eine veränderte Durchlässigkeit. Sie verändert das biochemische Milieu des Gehirns und kann Immun-, Gerinnungs- und oxidativen Stress miteinander verbinden.

LRP1 und der Abtransport von Amyloid- β

Die Blut-Hirn-Schranke ist auch an der Entfernung von Amyloid- β beteiligt. Eine zentrale Rolle spielt der **Low-density lipoprotein receptor-related protein 1** (LRP1). Endotheliales LRP1 bindet freie oder an Transportproteine gekoppelte Amyloidformen an der Gehirnseite der Kapillare und unterstützt deren Transport in Richtung Blut.

Dieser Vorgang erfordert eine koordinierte intrazelluläre Sortierung. Das Alzheimer-Risikogen **PICALM** beeinflusst die clathrinabhängige Endozytose und Transzytose des LRP1-Amyloid-Komplexes. In experimentellen Modellen verringerte ein PICALM-Mangel die Amyloid-Clearance an der Blut-Hirn-Schranke und beschleunigte die Amyloid-Pathologie.^[238]

Auch P-Glykoprotein kann mit LRP1-vermittelten Transportprozessen zusammenwirken. Eine verminderte Expression oder Aktivität dieser Systeme könnte dazu führen, dass Amyloid- β langsamer aus dem Gehirn entfernt wird. Bei der häufigen sporadischen Alzheimer-Krankheit scheint eine gestörte Clearance mindestens ebenso bedeutsam zu sein wie eine erhöhte Amyloidproduktion.

RAGE und der Transport in die Gegenrichtung

Der **Receptor for Advanced Glycation End Products** (RAGE) kann Amyloid- β an der Blutseite der Endothelzellen binden und dessen Transport in Richtung Gehirn begünstigen. Gleichzeitig aktiviert RAGE über NF- κ B und weitere Signalwege entzündliche Programme, oxidative Stressreaktionen und Gefäßveränderungen.

Damit stehen LRP1 und RAGE vereinfacht für gegensätzliche Transporttendenzen: LRP1 unterstützt überwiegend den Abtransport von Amyloid aus dem Gehirn, während RAGE den Einstrom zirkulierender Amyloidformen und entzündliche Signale fördern kann. Dieses Modell ist biologisch hilfreich, darf aber nicht als einfaches Zwei-Pumpen-System missverstanden werden. Die tatsächlichen Transportprozesse hängen von Amyloidform, ApoE-Isoform, löslichen Rezeptoren, Endothelzustand und weiteren Bindungsproteinen ab. ^[239]

APOE4 und der CypA-MMP-9-Weg

APOE4 beeinflusst nicht nur Amyloidablagerung, Lipidstoffwechsel und Mikroglia, sondern auch die neurovaskuläre Einheit. In Perizyten und Gefäßzellen kann ApoE4 die Kontrolle des proinflammatorischen Proteins Cyclophilin A beeinträchtigen. Dadurch werden NF-κB und die Matrix-Metalloproteinase 9 aktiviert.

MMP-9 kann Bestandteile der Basalmembran und Tight-Junction-Proteine abbauen. Dieser **Cyclophilin-A-MMP-9-Signalweg** wird als ein möglicher Mechanismus der APOE4-assoziierten Blut-Hirn-Schranken-Schädigung betrachtet. ^[240]

In einer Humanstudie zeigten kognitiv unauffällige und leicht beeinträchtigte APOE4-Träger eine ausgeprägtere Barriereveränderung im Hippocampus und medialen Temporallappen. Das Ausmaß der Perizyten-Schädigung sagte eine spätere kognitive Verschlechterung voraus und war in dieser Untersuchung nicht allein durch Amyloid- oder Tau-Biomarker erklärbar. ^[241]

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass APOE4 über mindestens zwei teilweise unabhängige Wege wirken kann: über die Förderung Alzheimer-typischer Proteinpathologien und über eine direkte Erhöhung der neurovaskulären Vulnerabilität.

Amyloid in den Gefäßwänden

Amyloid-β lagert sich nicht nur als Plaques im Hirngewebe ab. Bei der **zerebralen Amyloidangiopathie** sammelt es sich in den Wänden kleiner und mittelgroßer kortikaler und leptomeningealer Gefäße. Besonders häufig ist dabei Aβ40 beteiligt.

Die Gefäßablagerungen können glatte Muskelzellen und Perizyten schädigen, die Gefäßreaktivität vermindern und die Gefäßwand brüchiger machen. Klinische Folgen können Mikroblutungen, kortikale oberflächliche Siderose, lobäre

Hirnblutungen und entzündliche Gefäßreaktionen sein.

Zerebrale Amyloidangiopathie ist bei älteren Menschen und Alzheimer-Patienten häufig, kann aber auch ohne manifeste Alzheimer-Demenz vorkommen. Sie besitzt besondere Bedeutung für Anti-Amyloid-Antikörper, da eine bereits amyloidbelastete und fragile Gefäßwand das Risiko amyloidbezogener Bildgebungsauffälligkeiten erhöhen kann.

ARIA und die Gefäßseite der Anti-Amyloid-Therapie

Anti-Amyloid-Antikörper mobilisieren Amyloid aus dem Hirngewebe und verändern seine Verarbeitung an Gefäßen. Dabei können **amyloid-related imaging abnormalities** auftreten. ARIA-E umfasst vor allem vasogene Ödeme oder sulkale Flüssigkeitsansammlungen; ARIA-H bezeichnet Mikroblutungen und oberflächliche Siderose.

Die Entstehung ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich spielen die Entfernung vaskulärer Amyloidablagerungen, vorübergehende Gefäßwandentzündung, veränderte Permeabilität und eine mechanisch geschwächte Gefäßstruktur zusammen. APOE4-Homozygotie, zahlreiche vorbestehende Mikroblutungen, oberflächliche Siderose und Antikoagulation können das Risiko beeinflussen.

ARIA verdeutlicht, dass Amyloidtherapie und Gefäßgesundheit nicht getrennt betrachtet werden können. Vor und während einer Behandlung müssen MRT-Befunde, APOE-Status, Begleitmedikation und vaskuläre Risiken sorgfältig berücksichtigt werden.

Hypertonie, Diabetes und kleine Gefäße

Chronischer Bluthochdruck verändert kleine Hirngefäße, Basalmembran und Gefäßregulation. Diabetes fördert Endotheldysfunktion, Glykation, oxidativen Stress und Mikroangiopathie. Dyslipidämie, Rauchen, Bewegungsmangel und Nierenerkrankungen können weitere Gefäßbelastungen hinzufügen.

Diese Faktoren verursachen nicht automatisch Alzheimer-Pathologie. Sie verringern jedoch die vaskuläre Reserve, fördern Mikroinfarkte und Marklagerschäden und können die Clearance von Stoffwechselprodukten beeinträchtigen. Häufig liegen im älteren Gehirn Alzheimer- und Gefäßpathologien gleichzeitig vor.

Die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren ist deshalb nicht nur Schlaganfallprävention. Sie gehört zu den wichtigsten praktisch beeinflussbaren Maßnahmen zum Schutz kognitiver Funktionen.

Neurovaskuläre Dysfunktion und Energiemangel

Eine geschädigte neurovaskuläre Einheit kann die neuronale Energieversorgung auf mehreren Ebenen beeinträchtigen. Eine verminderte Gefäßreaktivität reduziert die bedarfsgerechte Durchblutung. Barriereveränderungen beeinflussen Transporter für Glukose, Aminosäuren und weitere Metaboliten. Kapillarverengungen und Perizytschäden können den lokalen Blutfluss vermindern.

Chronische leichte Hypoperfusion muss nicht unmittelbar Nervenzellen abtöten. Sie kann jedoch mitochondriale Belastung, oxidativen Stress, Tau-Phosphorylierung, Entzündung und synaptische Dysfunktion fördern. Dadurch entsteht eine Verbindung zwischen Gefäßschäden und den molekularen Alzheimer-Achsen.

Diagnostische Verfahren

Eine gestörte Blut-Hirn-Schranke lässt sich nicht durch einen einzigen Routinetest vollständig erfassen. Die dynamische kontrastverstärkte MRT kann regionale Veränderungen der Permeabilität messen. Der Liquor-Serum-Albuminquotient dient als Marker einer gestörten Blut-Liquor- beziehungsweise Barrierefunktion, ist jedoch nicht spezifisch für Alzheimer.

Weitere untersuchte Marker sind sPDGFR β , Fibrinogen, Tight-Junction-Proteine, Matrix-Metalloproteinasen und vaskuläre Bildgebungsparameter. Suszeptibilitätsgewichtete MRT-Sequenzen können Mikroblutungen und oberflächliche Siderose erfassen. Arterial-Spin-Labeling und funktionelle Verfahren liefern Informationen über Durchblutung und Gefäßreaktivität.

Viele dieser Methoden sind für Forschung und spezialisierte Fragestellungen relevant, gehören aber nicht in jeder Demenzabklärung zur Routinediagnostik. Ihre Interpretation muss gemeinsam mit klinischen, strukturellen, vaskulären und Alzheimer-spezifischen Biomarkern erfolgen.

Die Barriere als Therapieziel

Therapeutische Ansätze richten sich unter anderem auf die Stabilisierung von

Perizyten und Endothelzellen, die Hemmung des Cyclophilin-A-MMP-9-Wegs, die Förderung von LRP1-abhängiger Amyloid-Clearance, die Modulation von RAGE und die Wiederherstellung von Tight Junctions.

Weitere Strategien versuchen, Medikamente gezielt durch rezeptorvermittelte Transzytose in das Gehirn einzuschleusen. Dabei werden beispielsweise Transferrin- oder Insulinrezeptoren als molekulare „Shuttles“ genutzt. Die Blut-Hirn-Schranke ist somit zugleich therapeutisches Ziel und wesentliches Hindernis für die Arzneimittelentwicklung.

Bislang existiert keine zugelassene Alzheimer-Therapie, deren primäres Ziel die Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke ist. Die meisten Daten zu direkten Barriereinterventionen stammen aus Zell- und Tiermodellen. Klinisch am besten belegt bleibt die konsequente Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren.

Mehr als eine undichte Wand

Die Blut-Hirn-Schranke darf nicht auf den Begriff „durchlässig“ oder „undurchlässig“ reduziert werden. Störungen können selektiv einzelne Transporter, Zelltypen oder Gefäßregionen betreffen. Eine normale Albuminpermeabilität schließt beispielsweise eine gestörte Amyloid-Clearance oder neurovaskuläre Kopplung nicht aus.

Alzheimer-assoziierte Gefäßveränderungen umfassen daher mehr als reine Leckage: verminderte Amyloid-Elimination, gestörte Nährstoffzufuhr, Perizytschädigung, reduzierte Gefäßreaktivität, Basalmembranveränderungen, zerebrale Amyloidangiopathie und eine verstärkte Kommunikation entzündlicher Signale zwischen Blut und Gehirn.

Ein eigenständiger Krankheitsverstärker

Die neurovaskuläre Einheit verbindet Amyloid, APOE4, Entzündung, Energiestoffwechsel und vaskuläre Risikofaktoren. Eine Störung kann der Alzheimer-Pathologie vorausgehen, parallel zu ihr entstehen oder durch sie verschlimmert werden. Diese Wechselwirkungen erklären, weshalb eine klare Trennung zwischen „neurodegenerativer“ und „vaskulärer“ Demenz häufig künstlich bleibt.

Die zentrale Erkenntnis lautet: Die Gesundheit von Nervenzellen hängt untrennbar von der Gesundheit ihrer Gefäße ab. Ein Gehirn kann seine Proteine nicht

ausreichend beseitigen, seine Synapsen nicht versorgen und seine Immunreaktionen nicht kontrollieren, wenn die neurovaskuläre Einheit dauerhaft versagt.

Im nächsten Abschnitt wird das glymphatische und meningeale Lymphsystem behandelt. Dabei geht es um Liquorbewegung, Aquaporin-4, Schlaf, perivaskuläre Räume und die Frage, wie das Gehirn Amyloid, Tau und weitere Stoffwechselprodukte aus seinem Interstitium entfernt.

Literatur

[232] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. *Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders*. Nature Reviews Neurology. 2018;14(3):133–150.

DOI: [10.1038/nrneurol.2017.188](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188)

PubMed: [PMID 29377008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377008/) ↵

[233] Zlokovic BV. *The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders*. Neuron. 2008;57(2):178–201.

DOI: [10.1016/j.neuron.2008.01.003](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003)

PubMed: [PMID 18215617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215617/) ↵

[234] Kisler K, Nelson AR, Rege SV et al. *Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain*. Nature Neuroscience. 2017;20(3):406–416.

DOI: [10.1038/nn.4489](https://doi.org/10.1038/nn.4489)

[Originalpublikation](#) ↵

[235] Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD et al. *Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus*. Neuron. 2015;85(2):296–302.

DOI: [10.1016/j.neuron.2014.12.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032)

PubMed: [PMID 25611508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611508/) ↵

[236] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A et al. *Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction*. Nature Medicine. 2019;25(2):270–276.

DOI: [10.1038/s41591-018-0297-y](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y)

PubMed: [PMID 30643288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643288/) ↵

[237] Sweeney MD, Sagare AP, Pachicano M et al. *A novel sensitive assay for detection of a biomarker of pericyte injury in cerebrospinal fluid*. Alzheimer's & Dementia. 2020;16(6):821–830.

DOI: [10.1002/alz.12061](https://doi.org/10.1002/alz.12061)

PubMed: [PMID 32301266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301266/) ↵

[238] Zhao Z, Sagare AP, Ma Q et al. *Central role for PICALM in amyloid- β blood-brain barrier transcytosis and clearance*. Nature Neuroscience. 2015;18(7):978–987.

DOI: [10.1038/nn.4025](https://doi.org/10.1038/nn.4025)

PubMed: [PMID 26005850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005850/) ↵

[239] Deane R, Du Yan S, Subramanian RK et al. *RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain*. Nature Medicine. 2003;9(7):907–913.

DOI: [10.1038/nm890](https://doi.org/10.1038/nm890)

PubMed: [PMID 12808450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12808450/) ↵

[240] Bell RD, Winkler EA, Singh I et al. *Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A*. Nature. 2012;485(7399):512–516.

DOI: [10.1038/nature11087](https://doi.org/10.1038/nature11087)

PubMed: [PMID 22622580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622580/) ↵

[241] Montagne A, Nation DA, Sagare AP et al. *APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline*. Nature. 2020;581(7806):71–76.

DOI: [10.1038/s41586-020-2247-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3)

PubMed: [PMID 32376954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376954/) ↵

Glymphatisches und meningeales Lymphsystem – Wie das Gehirn Stoffwechselprodukte entfernt

Das Gehirn produziert ununterbrochen Stoffwechselprodukte. Nervenzellen und Gliazellen setzen Proteine, Lipidbestandteile, Ionen, Neurotransmittermetaboliten und beschädigte Zellstrukturen frei, die kontrolliert abgebaut oder aus dem Gewebe entfernt werden müssen. Zu diesen Substanzen gehören auch Amyloid- β und Tau. Bleiben potenziell schädliche Moleküle zu lange im Interstitium, können sie neuronale Kommunikation, Entzündungsregulation und Proteinhomöostase beeinträchtigen.

Lange Zeit erschien unklar, wie ein Organ ohne klassisches Lymphgefäßnetz im eigentlichen Hirngewebe größere gelöste Stoffe effizient abtransportiert. Inzwischen beschreibt die Forschung mehrere miteinander verbundene Wege: den Austausch zwischen Liquor und interstitieller Flüssigkeit entlang perivaskulärer Räume, intramurale Drainage entlang von Gefäßwänden, den Transport über die Blut-Hirn-Schranke sowie den Abfluss über meningeale Lymphgefäße und tiefe Halslymphknoten.

Der Begriff **glymphatisches System** bezeichnet ein Modell, nach dem Liquor entlang periarterieller Räume in das Gehirn eintritt, sich mit interstitieller Flüssigkeit austauscht und gelöste Stoffe anschließend entlang perivenöser oder weiterer Drainagewege abtransportiert werden. Astroglia und insbesondere die perivaskuläre Organisation des Wasserkanals Aquaporin-4 beeinflussen diesen Austausch. ^[242]

Liquor und interstitielle Flüssigkeit

Der Liquor cerebrospinalis wird überwiegend in den Plexus choroidei gebildet und zirkuliert durch die Hirnventrikel sowie den Subarachnoidalraum. Er schützt Gehirn und Rückenmark mechanisch, transportiert Signalmoleküle und trägt zur Homöostase des zentralen Nervensystems bei.

Zwischen den Zellen des Gehirns befindet sich die interstitielle Flüssigkeit. Sie umgibt Nervenzellen, Synapsen und Gliazellen und nimmt gelöste Stoffwechselprodukte auf. Der Austausch zwischen Liquor und Interstitium ist nicht mit einer einfachen Spülung eines leeren Rohrsystems vergleichbar. Das Hirngewebe bildet eine komplexe poröse Umgebung, in der Diffusion, Gefäßpulsationen, Atmung, Flüssigkeitsdruck, Zellvolumen und Wassertransport zusammenwirken.

Wie groß der Anteil eines gerichteten konvektiven Flüssigkeitsstroms gegenüber Diffusion und lokaler Dispersion tatsächlich ist, wird weiterhin diskutiert. Das glymphatische Modell ist wissenschaftlich einflussreich, beschreibt aber nicht zwangsläufig jeden Drainageweg des menschlichen Gehirns vollständig.

Perivaskuläre Räume

Blutgefäße verlaufen nicht unmittelbar frei durch das Hirngewebe. Sie werden von schmalen perivaskulären Räumen und glialen Grenzstrukturen begleitet. Diese anatomischen Kompartimente können als bevorzugte Transportwege für Flüssigkeit

und gelöste Moleküle dienen.

Nach dem glymphatischen Modell gelangt Liquor vor allem entlang periarterieller Räume in das Gehirn. Dort erfolgt ein Austausch mit der interstitiellen Flüssigkeit. Gelöste Stoffe werden anschließend in Richtung perivenöser Räume, meningealer Abflusswege und Lymphgefäße weitertransportiert.

Daneben existiert das Modell der **intramuralen periarteriellen Drainage**. Danach werden interstitielle Flüssigkeit und gelöste Stoffe innerhalb der Basalmembranen von Kapillaren und Arterienwänden abgeleitet, teilweise entgegen der Richtung des Blutflusses. Beide Konzepte müssen nicht vollständig gegensätzlich sein. Wahrscheinlich beschreiben sie unterschiedliche Kompartimente und Anteile eines komplexen Drainagenetzwerks.

Aquaporin-4 an den Astrozytenendfüßen

Der Wasserkanal **Aquaporin-4 (AQP4)** wird im Gehirn vor allem von Astrozyten exprimiert. Besonders hohe Konzentrationen befinden sich an den astrozytären Endfüßen, die Gefäße und die Oberfläche des Gehirns umgeben. Diese perivaskuläre Polarisation ermöglicht einen schnellen Wassertransport zwischen perivaskulären und interstitiellen Kompartimenten.

In der grundlegenden tierexperimentellen Arbeit zum glymphatischen System führte das Fehlen von AQP4 zu einem deutlich verminderten Liquoreinstrom und einer erheblich reduzierten Entfernung interstitieller gelöster Stoffe. Der Befund stützte die Vorstellung, dass astrozytärer Wassertransport den perivaskulären Flüssigkeitsaustausch unterstützt. ^[243]

AQP4 wirkt jedoch nicht wie eine mechanische Pumpe, die Abfallstoffe aktiv aus dem Gehirn presst. Das Protein bildet Wasserkanäle und beeinflusst die Beweglichkeit von Wasser entlang osmotischer und hydrostatischer Gradienten. Seine Wirkung hängt von korrekter räumlicher Lokalisation, Gefäßpulsation, Astrozytenfunktion und der Integrität perivaskulärer Räume ab.

Der Verlust der AQP4-Polarität

Mit zunehmendem Alter und bei neurodegenerativen Veränderungen kann AQP4 seine geordnete Konzentration an den perivaskulären Astrozytenendfüßen verlieren. Die Gesamtmenge des Proteins muss dabei nicht zwingend sinken. Entscheidend

ist, ob die Kanäle an den Stellen verbleiben, an denen sie den Flüssigkeitsaustausch unterstützen.

Neuropathologische Humanstudien fanden bei älteren Menschen eine gestörte perivaskuläre AQP4-Lokalisation. Eine besser erhaltene AQP4-Polarität war mit günstigerem kognitivem Status verbunden, während ein Verlust der Polarität mit höherer Amyloidbelastung und Alzheimer-Pathologie assoziiert war. ^[244]

Diese Befunde zeigen eine Assoziation, beweisen aber nicht, dass die AQP4-Fehlverteilung allein Alzheimer verursacht. Amyloid, Gefäßschäden, Astrozytenreaktivität und Entzündung können ihrerseits die perivaskuläre Organisation von AQP4 verändern. Wahrscheinlich entsteht ein wechselseitiger Verstärkungskreislauf.

Schlaf und Flüssigkeitsaustausch

Besondere Aufmerksamkeit erhielt die Beobachtung, dass der glymphatische Austausch in Mausmodellen während des Schlafes oder bestimmter Narkosezustände zunimmt. In einer grundlegenden Arbeit vergrößerte sich während des Schlafes der interstitielle Raum, während der Liquor-Interstitium-Austausch und die Entfernung von Amyloid- β zunahm. ^[245]

Als wichtiger Regulator gilt die noradrenerge Aktivität. Während des Wachzustands hält Noradrenalin neuronale Netzwerke aufmerksam und beeinflusst zugleich Zellvolumen und Gefäßtonus. Im Non-REM-Schlaf sinkt die noradrenerge Aktivität. Dadurch können sich interstitielle Räume, Gefäßdynamik und Flüssigkeitsbewegungen verändern.

Die Aussage, das Gehirn werde ausschließlich nachts „gereinigt“, wäre jedoch zu stark vereinfacht. Stofftransport und Proteinabbau finden auch im Wachzustand statt. Schlaf verändert lediglich mehrere Bedingungen, die den Austausch und Abtransport erleichtern können.

Schlafstadien und langsame Wellen

Besonders relevant scheint der tiefe Non-REM-Schlaf mit ausgeprägter langsamer Hirnaktivität zu sein. Langsame neuronale Oszillationen stehen mit Schwankungen des Blutvolumens und der Liquorbewegung in Verbindung. Herzschlag, Atmung und Gefäßpulsationen liefern zusätzliche mechanische Antriebe.

Humanstudien mit funktioneller Bildgebung zeigen während des Non-REM-Schlafs gekoppelte Schwankungen neuronaler Aktivität, des zerebralen Blutvolumens und des Liquors. Diese Befunde unterstützen ein Zusammenspiel zwischen Schlafrhythmen und Flüssigkeitsdynamik, messen jedoch nicht unmittelbar die vollständige Clearance von Amyloid oder Tau aus dem menschlichen Gehirn.

Schlafentzug, Amyloid und Tau

Der Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflusst auch die Freisetzung von Amyloid- β und Tau. Neuronale Aktivität erhöht die Konzentration beider Proteine in der interstitiellen Flüssigkeit. Im Wachzustand steigen ihre extrazellulären Konzentrationen tendenziell an; Schlaf senkt sie unter physiologischen Bedingungen wieder ab.

Akuter Schlafentzug erhöhte in Humanstudien die Konzentration bestimmter Amyloid- oder Tau-Marker. Auch die interstitielle Tau-Konzentration in Mäusen und die Liquor-Tau-Konzentration beim Menschen folgen einem Schlaf-Wach-Rhythmus. Chronischer Schlafmangel kann zudem neuronale Aktivität, Entzündung, Blutdruck und Stoffwechsel verändern. [\[246\]](#)

Diese Zusammenhänge lassen sich nicht ausschließlich auf Glymphatik reduzieren. Schlechter Schlaf kann die Produktion und Freisetzung von Amyloid und Tau erhöhen, ihre Clearance beeinträchtigen, Stresshormone verändern und vaskuläre Risiken verstärken. Schlaf und Alzheimer beeinflussen sich zudem gegenseitig: Frühe Alzheimer-Veränderungen können Schlafzentren und zirkadiane Systeme schädigen.

Amyloid-Clearance

Amyloid- β wird über mehrere parallele Systeme entfernt. Dazu gehören enzymatischer Abbau, Aufnahme durch Mikroglia und Astrozyten, Transport über die Blut-Hirn-Schranke, perivaskuläre Drainage und der Übergang in Liquor- und Lymphkompartimente.

Das glymphatische System ist daher nicht die einzige „Müllabfuhr“ für Amyloid. Eine Beeinträchtigung kann jedoch die Gesamtbalance zwischen Produktion und Entfernung verschieben. Besonders bei sporadischer Alzheimer-Krankheit gilt eine verlangsamte Clearance als wichtiger Faktor der Amyloidakkumulation.

In Tiermodellen beschleunigt eine AQP4-Fehlfunktion oder gestörte perivaskuläre

Organisation die Amyloidablagerung. Umgekehrt können Amyloidablagerungen in Gefäßen und Astrozytenreaktionen den Flüssigkeitsaustausch weiter verschlechtern.

Tau-Clearance

Auch extrazelluläres Tau kann über interstitielle, Liquor- und lymphatische Wege entfernt werden. Tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass eine beeinträchtigte glymphatische Funktion die Clearance bestimmter Tau-Spezies vermindern und Tau-Akkumulation verstärken kann. ^[247]

Tau befindet sich überwiegend innerhalb der Nervenzellen. Das glymphatische System kann daher nur extrazelluläre Tau-Fragmente und freigesetzte Aggregate direkt erfassen. Der größte Teil der intrazellulären Tau-Kontrolle erfolgt über Proteasom, Autophagie und lysosomale Systeme.

Dennoch ist die extrazelluläre Fraktion biologisch bedeutsam, weil sie an der Zell-zu-Zell-Ausbreitung beteiligt sein kann. Eine verlangsamte Entfernung könnte die Zeit verlängern, in der seedingfähiges Tau mit Nachbarzellen interagiert.

Meningeale Lymphgefäße

Das Gehirnparenchym enthält keine klassischen Lymphkapillaren wie Haut oder Darm. In den Hirnhäuten verlaufen jedoch echte **meningeale Lymphgefäße**. Sie besitzen lymphatische Endothelzellen, exprimieren typische Marker wie LYVE-1, PROX1 und VEGFR3 und verlaufen unter anderem entlang duraler venöser Sinus und Schädelbasisgefäße.

Diese Gefäße nehmen Flüssigkeit, Makromoleküle und Immunzellen aus meningealen und Liquorkompartimenten auf und leiten sie zu tiefen zervikalen Lymphknoten weiter. Damit verbinden sie das zentrale Nervensystem mit dem peripheren Immunsystem.

Die moderne Wiederentdeckung meningealer Lymphgefäße hat die Vorstellung vom Gehirn als immunologisch vollständig isoliertem Organ grundlegend verändert. Sie erklärt, wie Antigene und Immunzellen aus dem Schädelraum in regionale Lymphknoten gelangen können.

Alterung der meningealen Lymphgefäße

Im Alter verändern sich Struktur und Funktion meningealer Lymphgefäße. Tierexperimentelle Studien fanden eine verminderte Drainage, Veränderungen lymphatischer Endothelzellen und eine reduzierte Aufnahme von Liquorbestandteilen. Eine Verbesserung der lymphatischen Funktion durch VEGF-C konnte in einzelnen Modellen den Flüssigkeitsabfluss und kognitive Leistungen älterer Mäuse verbessern. [\[248\]](#)

In Alzheimer-Mausmodellen verstärkte eine zusätzliche Beeinträchtigung meningealer Lymphgefäße bestimmte mikrogliale Entzündungszustände und verringerte die Wirksamkeit einer Anti-Amyloid-Immuntherapie. Eine Förderung lymphatischer Drainage verbesserte in diesen Experimenten die Antikörperwirkung. [\[249\]](#)

Diese Ergebnisse sind therapeutisch interessant, stammen jedoch überwiegend aus Tiermodellen. Aufbau, Flussdynamik und relative Bedeutung meningealer Lymphwege unterscheiden sich zwischen Maus und Mensch.

Widersprüchliche Tierbefunde

Nicht alle Studien bestätigen, dass eine dauerhafte Veränderung meningealer Lymphgefäße die Amyloidlast wesentlich beeinflusst. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2024 fand in zwei Alzheimer-Mausmodellen weder nach längerfristiger Atrophie noch nach einer Expansion duraler Lymphgefäße eine deutliche Veränderung der zerebralen Amyloid- β -Belastung. [\[250\]](#)

Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind wissenschaftlich wichtig. Sie zeigen, dass eine bessere Lymphdrainage nicht automatisch zu einer klinisch relevanten Verringerung jeder Proteinpathologie führt. Effekte können vom Tiermodell, Krankheitsstadium, untersuchten Gefäßabschnitt, Alter und eingesetzten Verfahren abhängen.

Die meningealen Lymphgefäße beeinflussen möglicherweise Immunantwort und Flüssigkeitsabfluss stärker als die Gesamtmenge bereits etablierter Amyloidablagerungen. Ihre Rolle darf deshalb weder unterschätzt noch als alleiniger Krankheitsmechanismus überhöht werden.

Tiefe zervikale Lymphknoten

Ein Teil der aus dem Schädel abgeleiteten Flüssigkeit gelangt in tiefe Halslymphknoten. Dort können Antigene von Immunzellen verarbeitet und adaptive Immunantworten beeinflusst werden. Experimentelle Unterbrechungen dieser Abflusswege verändern Liquordrainage, Immunzellkommunikation und teilweise neurodegenerative Pathologien.

Eine Entfernung, Bestrahlung oder manuelle Manipulation von Halslymphknoten ist daraus keinesfalls als Alzheimer-Therapie abzuleiten. Die Lymphknoten erfüllen unverzichtbare immunologische Funktionen, und die tierexperimentellen Interventionen dienen der Mechanismenforschung.

Arterielle Pulsation, Atmung und Bewegung

Flüssigkeitsbewegungen im Schädel werden durch mehrere rhythmische Kräfte beeinflusst. Arterielle Pulsationen übertragen mechanische Energie auf perivaskuläre Räume. Atmung verändert Druckverhältnisse in Thorax, venösem System und Liquorräumen. Langsame vasomotorische Schwankungen können ebenfalls zum Transport beitragen.

Mit zunehmender Gefäßsteifigkeit verändert sich die Pulswelle. Hypertonie, Arteriosklerose und Alterung können dadurch die perivaskuläre Drainage beeinträchtigen. Gleichzeitig können zu starke oder unregelmäßige Pulsationen Gefäßwände und perivaskuläre Strukturen belasten.

Körperliche Aktivität verbessert Gefäßgesundheit, Schlaf, Stoffwechsel und zerebrale Durchblutung. In Tiermodellen wurden zusätzlich günstige Effekte auf glymphatische Parameter beobachtet. Beim Menschen ist jedoch nicht belegt, dass eine bestimmte Bewegungsform Alzheimer durch eine direkte „Glymphatik-Aktivierung“ verhindert.

Körperlage

Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass Körperlage den glymphatischen Transport beeinflussen kann. In einigen Modellen war die Clearance in Seitenlage günstiger als in Rücken- oder Bauchlage.

Daraus lässt sich derzeit keine verbindliche Schlafposition zur Demenzprävention

ableiten. Atemwegserkrankungen, Reflux, Herzinsuffizienz, Schmerzen und individuelle Schlafqualität sind klinisch wichtiger als ein nicht hinreichend validierter glymphatischer Positionsvorteil.

Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe verbindet mehrere Alzheimer-relevante Faktoren: wiederholte Sauerstoffabfälle, Blutdruckspitzen, sympathische Aktivierung, Schlaffragmentierung und eine Verminderung erholsamen Tiefschlafs. Sie kann dadurch Gefäße, Stoffwechsel, Entzündung und möglicherweise glymphatische Funktionen beeinträchtigen.

Eine relevante Schlafapnoe sollte diagnostiziert und behandelt werden. Der Nutzen der Behandlung ist für Tagesmüdigkeit, Blutdruck, Unfallrisiko und weitere gesundheitliche Folgen gut begründet. Ob CPAP die Entstehung oder Progression der Alzheimer-Krankheit sicher vermindert, ist noch nicht abschließend bewiesen.

Humanbildgebung

Die direkte Messung glymphatischer Strömungen beim Menschen ist schwierig. Invasive Kontrastmittelstudien liefern Hinweise auf Liquor- und perivaskuläre Transportwege, sind aber nicht für ein breites Screening geeignet. Nichtinvasive MRT-Verfahren untersuchen perivaskuläre Räume, Flüssigkeitssignale und Diffusionsmuster.

Besondere Aufmerksamkeit erhält der **DTI-ALPS-Index**. Er basiert auf der Diffusion von Wasser entlang perivaskulärer Strukturen in einer begrenzten Hirnregion. Niedrigere Werte wurden bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen einschließlich Alzheimer beschrieben.

Der ALPS-Index ist jedoch kein direkter Durchflussmesser des gesamten glymphatischen Systems. Er wird durch Marklagerstruktur, Gefäße, Atrophie, Bewegungsartefakte und technische Parameter beeinflusst. Die Methode ist wissenschaftlich nützlich, gegenwärtig aber kein alleiniger diagnostischer Test für glymphatisches Versagen.^[251]

Liquor-AQP4 als möglicher Biomarker

AQP4 lässt sich auch im Liquor messen. Studien fanden veränderte Konzentrationen

bei Alzheimer und anderen neurodegenerativen Demenzen. Die Ergebnisse sind jedoch nicht vollständig einheitlich: Je nach Kohorte, Messmethode und Krankheitsstadium wurden niedrigere oder höhere Werte beschrieben.

Liquor-AQP4 spiegelt möglicherweise Astrozytenschädigung, veränderte Expression oder Freisetzung aus perivaskulären Endfüßen wider. Es misst nicht unmittelbar die Geschwindigkeit der glymphatischen Clearance und ist bislang kein etablierter Routinebiomarker. ^[252]

Die Grenzen des Modells

Das glymphatische Konzept hat wichtige Forschungsfragen eröffnet, wird aber teilweise populärwissenschaftlich überdehnt. Das Gehirn besitzt keine einfache nächtliche „Waschanlage“, die sich durch ein Getränk, eine Schlafposition, Massage oder ein Nahrungsergänzungsmittel beliebig einschalten lässt.

Mehrere Punkte bleiben offen: Wie stark ist der gerichtete Flüssigkeitsstrom im menschlichen Gehirn? Welche Wege dominieren bei unterschiedlichen Molekülen? Wie unterscheiden sich gesunde, alternde und erkrankte Gehirne? Welche Rolle spielen Diffusion, intramurale Drainage und Blut-Hirn-Schranken-Transport relativ zum glymphatischen Austausch?

Auch Narkosemittel beeinflussen Noradrenalin, Gefäßtonus und Flüssigkeitsdynamik unterschiedlich. Ergebnisse aus narkotisierten Tieren dürfen deshalb nicht ohne Weiteres auf natürlichen menschlichen Schlaf übertragen werden.

Schlaf als klinisch relevanter Ansatz

Unabhängig von den noch offenen Glymphatikfragen gehört ausreichender und möglichst ungestörter Schlaf zu den Grundlagen der Hirngesundheit. Schlaf unterstützt Gedächtniskonsolidierung, Stoffwechselregulation, Immunbalance und kardiovaskuläre Gesundheit.

Klinisch sinnvoll ist daher nicht der Versuch, einen hypothetischen Flüssigkeitsfluss maximal zu steigern, sondern die Abklärung behandelbarer Schlafstörungen. Dazu gehören Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom, chronische Insomnie, nächtliche Schmerzen, Depressionen, Medikamentennebenwirkungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus.

Schlafmittel sind dabei nicht automatisch eine Lösung. Einige Substanzen verändern die Schlafarchitektur, erhöhen Sturz- oder Delirrisiken und können bei älteren Menschen kognitive Nebenwirkungen verursachen. Eine Therapie muss Ursache, Schlafstadien, Begleiterkrankungen und Arzneimittelrisiken berücksichtigen.

Therapeutische Forschungsansätze

Experimentelle Strategien zielen auf die Wiederherstellung perivaskulärer AQP4-Polarität, eine Verbesserung der meningealen Lymphfunktion, die Modulation von Gefäßpulsationen und die Förderung erholsamen Tiefschlafs. Untersucht werden außerdem VEGF-C, nichtinvasive Stimulation, Lichtverfahren und pharmakologische Einflüsse auf noradrenerge Signale.

Einige dieser Verfahren verbesserten in Mausmodellen Drainage, Proteinpathologie oder kognitive Leistungen. Daraus folgt noch keine belegte Wirksamkeit beim Menschen. Insbesondere Behauptungen, Rot- oder Nahinfrarotlicht, bestimmte Frequenzen, ätherische Öle oder mechanische Geräte könnten das glymphatische System zuverlässig therapeutisch aktivieren, benötigen direkte kontrollierte Humanstudien.

Ein Verbindungssystem zwischen Schlaf, Gefäßen und Immunität

Das glymphatische und meningeale Lymphsystem verbindet mehrere zentrale Krankheitsachsen. Gefäßsteifigkeit beeinflusst perivaskuläre Flüssigkeitsbewegung. Astrozyten und AQP4 regulieren den Austausch zwischen Liquor und Interstitium. Schlaf verändert neuronale Aktivität, Zellvolumen und Gefäßdynamik. Meningeale Lymphgefäße koppeln den Schädelraum an periphere Immunorgane.

Eine Störung dieses Systems kann die Aufenthaltsdauer von Amyloid- β , Tau und entzündlichen Mediatoren verlängern. Umgekehrt können Proteinablagerungen, Neuroinflammation, Gefäßschäden und Astrozytenreaktivität die Drainage weiter beeinträchtigen. Dadurch entsteht ein möglicher Rückkopplungskreis zwischen verminderter Clearance und zunehmender Neurodegeneration.

Wissenschaftliche Einordnung

Die Existenz perivaskulärer Flüssigkeits- und meningealer Lymphwege ist gut belegt. Ebenso gut belegt ist, dass Schlaf, AQP4, Gefäßfunktion und Alter diese

Systeme beeinflussen. Wesentlich weniger sicher ist, wie stark eine gezielte Modulation beim Menschen den Verlauf einer bestehenden Alzheimer-Krankheit verändern kann.

Das glymphatische System ist damit ein plausibler und wichtiger Teil des Alzheimer-Netzwerks, aber keine alleinige Erklärung. Seine größte klinische Bedeutung liegt derzeit in der Verbindung behandelbarer Faktoren: Schlafstörungen, Gefäßgesundheit, körperliche Aktivität und entzündliche Belastungen.

Im nächsten Abschnitt wird der mitochondriale Energiestoffwechsel vertieft. Dabei geht es um Elektronentransportkette, oxidativen Stress, Mitophagie, PINK1/Parkin, AMPK, SIRT1, NAD⁺ und die Frage, wie eine gestörte Energieversorgung Amyloid-, Tau- und Entzündungsprozesse verstärkt.

Literatur

[242] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. *The Glymphatic System – A Beginner's Guide*. Neurochemical Research. 2015;40(12):2583–2599.

DOI: [10.1007/s11064-015-1581-6](https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6)

PubMed: [PMID 25947369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25947369/) ↵

[243] Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β* . Science Translational Medicine. 2012;4(147):147ra111.

DOI: [10.1126/scitranslmed.3003748](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748)

PubMed: [PMID 22896675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22896675/) ↵

[244] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD et al. *Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains*. JAMA Neurology. 2017;74(1):91–99.

DOI: [10.1001/jamaneurol.2016.4370](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4370)

PubMed: [PMID 27893874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893874/)

Simon M, Wang MX, Ismail O et al. *Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid β plaque formation in mice*. Alzheimer's Research & Therapy. 2022;14:59.

DOI: [10.1186/s13195-022-00999-5](https://doi.org/10.1186/s13195-022-00999-5)

PubMed: [PMID 35473943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35473943/) ↵

[245] Xie L, Kang H, Xu Q et al. *Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain*. Science. 2013;342(6156):373–377.

DOI: [10.1126/science.1241224](https://doi.org/10.1126/science.1241224)

PubMed: [PMID 24136970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24136970/) ↵

[246] Holth JK, Fritsch SK, Wang C et al. *The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans*. Science.

2019;363(6429):880–884.

DOI: [10.1126/science.aav2546](https://doi.org/10.1126/science.aav2546)

PubMed: [PMID 30679382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679382/) ↵

[247] Harrison IF, Ismail O, Machhada A et al. *Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model*. Brain. 2020;143(8):2576–2593.

DOI: [10.1093/brain/awaa179](https://doi.org/10.1093/brain/awaa179)

PubMed: [PMID 32705145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705145/) ↵

[248] Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A et al. *Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease*. Nature. 2018;560(7717):185–191.

DOI: [10.1038/s41586-018-0368-8](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0368-8)

PubMed: [PMID 30046111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046111/) ↵

[249] Da Mesquita S, Papadopoulos Z, Dykstra T et al. *Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy*. Nature. 2021;593(7858):255–260.

DOI: [10.1038/s41586-021-03489-0](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03489-0)

PubMed: [PMID 33911285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911285/) ↵

[250] Antila S, Karaman S, Nurmi H et al. *Sustained meningeal lymphatic vessel atrophy or expansion does not alter Alzheimer's disease-related amyloid pathology*.

Nature Cardiovascular Research. 2024.

DOI: [10.1038/s44161-024-00445-9](https://doi.org/10.1038/s44161-024-00445-9)

[Originalpublikation](#) ↵

[251] Sacchi L, Marzorati M, Curti E et al. *Diffusion MRI and cerebrospinal fluid aquaporin-4 for the evaluation of glymphatic system in neurodegenerative dementias*. Journal of Neurology. 2024.

PubMed: [PMID 39185685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39185685/) ↵

[252] Arighi A, Verdolotti T, Rango M et al. *Cerebrospinal Fluid Level of Aquaporin4: A New Window on Glymphatic System Involvement in Neurodegenerative Disease?*

Journal of Alzheimer's Disease. 2019;69(3):663–669.

DOI: [10.3233/JAD-190144](https://doi.org/10.3233/JAD-190144)

PubMed: [PMID 31156164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156164/)

Arighi A, Carandini T, Del Bo R et al. *Aquaporin-4 cerebrospinal fluid levels are higher in neurodegenerative dementia: looking at glymphatic system dysregulation.*

Alzheimer's Research & Therapy. 2022;14:160.

DOI: [10.1186/s13195-022-01096-3](https://doi.org/10.1186/s13195-022-01096-3)

PubMed: [PMID 36115967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36115967/) ↵

Mitochondrien und Mitophagie – Wenn die Energieversorgung der Nervenzelle versagt

Keine Nervenzelle kann ohne funktionsfähige Mitochondrien überleben. Diese Organellen erzeugen den größten Teil des zellulären Adenosintriphosphats, regulieren den Calciumhaushalt, synthetisieren Stoffwechselprodukte, kontrollieren Redoxsignale und wirken an der Entscheidung zwischen Zellüberleben und Zelltod mit. Im Gehirn besitzen sie eine besondere Bedeutung, weil Nervenzellen einen außergewöhnlich hohen Energiebedarf haben, nur geringe eigene Energiereserven speichern und ihre langen Axone sowie weit entfernten Synapsen kontinuierlich versorgen müssen.

Mitochondriale Veränderungen gehören zu den frühesten und beständigsten Befunden der Alzheimer-Krankheit. Betroffen sind nicht nur die ATP-Produktion, sondern auch Form, Transport, Erneuerung und kontrollierter Abbau der Organellen. Amyloid- β , krankhaftes Tau, Neuroinflammation, oxidativer Stress, gestörte Insulinsignale und Gefäßschäden können die Mitochondrien beeinträchtigen. Umgekehrt verstärkt eine mitochondriale Dysfunktion genau diese Krankheitsprozesse. ^[253]

Die innere Energiegewinnung

Mitochondrien besitzen eine äußere und eine stark gefaltete innere Membran. Die Einstülpungen der inneren Membran werden als Cristae bezeichnet. In ihnen befinden sich die Enzymkomplexe der Atmungskette und die ATP-Synthase. Die große Membranoberfläche ermöglicht eine hohe Dichte energieerzeugender Systeme.

Glukose wird zunächst im Zytoplasma durch die Glykolyse zu Pyruvat abgebaut. Pyruvat gelangt anschließend in die Mitochondrien und wird zu Acetyl-CoA umgewandelt. Im Citratzyklus entstehen die reduzierten Elektronenträger NADH und FADH₂. Sie übertragen Elektronen auf die Atmungskette.

Die Komplexe I, III und IV pumpen mithilfe dieser Elektronen Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum. Dadurch entsteht ein elektrochemischer Protonengradient. Die ATP-Synthase nutzt den Rückstrom der Protonen, um aus ADP und Phosphat ATP zu bilden. Sauerstoff nimmt am Ende der Atmungskette die Elektronen auf und wird zu Wasser reduziert.

Dieser Prozess wird als **oxidative Phosphorylierung** bezeichnet. Er liefert wesentlich mehr ATP als die Glykolyse allein. Gleichzeitig macht er die Zelle jedoch von einer kontinuierlichen Sauerstoff- und Substratversorgung abhängig.

Warum Nervenzellen besonders verletzlich sind

Nervenzellen verbrauchen einen großen Teil ihrer Energie für die Aufrechterhaltung von Ionengradienten. Nach jedem elektrischen Signal müssen Natrium-, Kalium- und Calciumkonzentrationen wiederhergestellt werden. Auch die Beladung synaptischer Vesikel, Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern sowie der Transport von Proteinen und Organellen entlang der Axone benötigen ATP.

Synapsen sind besonders energieabhängig. Dort müssen Mitochondrien kurzfristige Belastungsspitzen ausgleichen und Calcium aufnehmen, das bei der Neurotransmitterfreisetzung entsteht. Eine geringe Verringerung der mitochondrialen Leistungsfähigkeit kann deshalb zunächst synaptische Funktionen beeinträchtigen, bevor die Nervenzelle selbst abstirbt.

Diese Reihenfolge passt zur Alzheimer-Krankheit: Synaptische Funktionsstörungen und Netzwerkveränderungen treten häufig früher auf als ausgeprägter Nervenzellverlust.

Glukosehypometabolismus

FDG-PET-Untersuchungen zeigen bei Alzheimer charakteristische Regionen mit verminderter Glukoseaufnahme. Besonders betroffen sind häufig posteriorer cingulärer Cortex, Precuneus sowie temporale und parietale Assoziationskortex. In fortgeschrittenen Stadien können weitere kortikale Bereiche einbezogen werden. ^[254]

Ein verminderter FDG-PET-Signalwert bedeutet nicht automatisch, dass jede einzelne Nervenzelle Glukose grundsätzlich nicht mehr verwerten kann. Das Signal wird durch neuronale Aktivität, Synapsenzahl, Astrozytenstoffwechsel, Durchblutung und Transporterfunktion beeinflusst. Hypometabolismus kann daher sowohl Ursache als auch Folge einer Netzwerkstörung sein.

Dennoch zeigen Langzeit- und Risikostudien, dass charakteristische metabolische Veränderungen Jahre vor einer manifesten Demenz erkennbar sein können. Dies stützt die Annahme, dass eine gestörte Energieversorgung nicht nur ein spätes Endstadium darstellt. ^[255]

Die mitochondriale Kaskadenhypothese

Die **mitochondriale Kaskadenhypothese** wurde entwickelt, um die starke Altersabhängigkeit der sporadischen Alzheimer-Krankheit mit Amyloid-, Tau-, Entzündungs- und Stoffwechseleränderungen zu verbinden. Nach diesem Modell beeinflussen genetische Ausgangsausstattung und lebenslange Belastungen die mitochondriale Leistungsfähigkeit und Widerstandsfähigkeit. Werden individuelle Schwellenwerte überschritten, setzen mitochondriale Fehlfunktionen weitere Alzheimer-assoziierte Prozesse in Gang oder verstärken sie. ^[256]

Diese Hypothese steht nicht zwingend im Gegensatz zur Amyloid-Hypothese. Bei seltenen autosomal-dominanten Alzheimer-Formen können APP- oder Presenilinmutationen früh Amyloidprozesse auslösen, die anschließend Mitochondrien schädigen. Bei sporadischen Erkrankungen könnten dagegen Alterung, Stoffwechsel, mitochondriale Genetik und vaskuläre Faktoren eine stärkere vorgelagerte Rolle spielen.

Der genaue Ausgangspunkt ist wahrscheinlich nicht bei allen Patienten identisch. Mitochondrien können Auslöser, Vermittler und Opfer des Krankheitsprozesses zugleich sein.

Atmungskette und ATP-Mangel

In Alzheimer-Gehirnen wurden Veränderungen mehrerer mitochondrialer Enzyme beschrieben. Besonders häufig untersucht wurden die Pyruvatdehydrogenase, α -Ketoglutaratdehydrogenase und Cytochrom-c-Oxidase. Eine verminderte Aktivität dieser Systeme kann die ATP-Produktion einschränken und die Elektronenleckage erhöhen.

Die Befunde variieren je nach Hirnregion, Krankheitsstadium, Gewebequalität und Messmethode. Postmortale Veränderungen erschweren die Interpretation. Trotzdem ergibt sich aus Human-, Zell- und Tierdaten ein konsistentes Bild gestörter oxidativer Phosphorylierung und mitochondrialer Belastung.^[257]

ATP-Mangel beeinträchtigt Ionenpumpen, axonalen Transport, Synapsenfunktion, Proteasomaktivität und Autophagie. Dadurch kann eine zunächst metabolische Störung schrittweise in Proteostaseversagen und neuronale Degeneration übergehen.

Reaktive Sauerstoffspezies

Bei der Atmungskette können einzelne Elektronen vorzeitig auf Sauerstoff übertragen werden. Dabei entstehen reaktive Sauerstoffspezies wie Superoxid. Unter physiologischen Bedingungen wirken geringe Mengen als Signalmoleküle. Antioxidative Systeme wie Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Peroxiredoxine und Katalase begrenzen ihre Konzentration.

Wenn Elektronentransport, Membranpotential oder antioxidative Kapazität gestört sind, kann die ROS-Produktion zunehmen. Oxidiert werden unter anderem Membranlipide, Proteine, Enzyme und Nukleinsäuren. Die mitochondriale DNA ist besonders vulnerabel, weil sie sich in unmittelbarer Nähe der Atmungskette befindet und weniger umfangreich geschützt ist als die DNA des Zellkerns.

Oxidative Schäden an mitochondrialer DNA und Atmungskettenproteinen können wiederum die Elektronenleckage erhöhen. Dadurch entsteht ein sich selbst verstärkender Kreislauf aus mitochondrialer Dysfunktion und oxidativem Stress.^[258]

Oxidativer Stress als Signal

Oxidativer Stress ist nicht lediglich ein unspezifischer chemischer Schaden. ROS beeinflussen Signalwege wie NF- κ B, Nrf2, MAP-Kinasen, GSK-3 β und NLRP3. Sie können dadurch Entzündung, Tau-Phosphorylierung und zelluläre Stressantworten verändern.

Die therapeutische Konsequenz besteht deshalb nicht einfach darin, möglichst viele Antioxidantien einzunehmen. Eine zu starke unspezifische Reduktion physiologischer ROS kann notwendige Redoxsignale beeinträchtigen. Zudem erreichen viele oral eingenommene Antioxidantien die relevanten mitochondrialen

Kompartimente nur unzureichend.

Große klinische Studien konnten für allgemeine antioxidative Nahrungsergänzungen bislang keinen zuverlässigen Schutz vor Alzheimer nachweisen. Präklinische Redoxeffekte dürfen daher nicht mit klinischer Wirksamkeit gleichgesetzt werden.

Mitochondriale Dynamik

Mitochondrien sind keine starren, isolierten Kraftwerke. Sie bilden ein dynamisches Netzwerk, in dem Organellen fortlaufend verschmelzen, sich teilen, transportiert und erneuert werden. Diese Prozesse werden als mitochondriale Dynamik bezeichnet.

Die äußere Membranfusion wird vor allem durch Mitofusin 1 und Mitofusin 2 vermittelt. Für die Fusion der inneren Membran ist OPA1 entscheidend. Fusion ermöglicht den Austausch von Membranbestandteilen, Proteinen und mitochondrialer DNA. Dadurch können teilweise beschädigte Organellen ihre Inhalte ergänzen und ihre Funktion stabilisieren.

Die Teilung wird wesentlich durch die GTPase DRP1 gesteuert. DRP1 wird aus dem Zytoplasma an die äußere Mitochondrienmembran rekrutiert und schnürt das Organell an definierten Stellen durch. Fission ermöglicht die Verteilung von Mitochondrien und die Abtrennung beschädigter Teilbereiche für die anschließende Mitophagie.

Zu viel Fragmentierung kann ein Zeichen mitochondrialer Belastung sein. Eine vollständige Hemmung der Fission wäre jedoch ebenfalls schädlich, weil beschädigte Bereiche dann schlechter isoliert und entfernt werden könnten. Entscheidend ist das dynamische Gleichgewicht zwischen Fusion, Fission, Transport und Abbau. [\[259\]](#)

Amyloid und mitochondriale Fragmentierung

Amyloid- β kann mitochondriale Proteine, Membranen und Calciumregulation beeinflussen. In experimentellen Systemen interagiert es mit mitochondrialen Komponenten und fördert eine Verschiebung in Richtung Fragmentierung. Beschrieben wurden unter anderem veränderte DRP1-Aktivität sowie reduzierte Mengen von Mitofusinen und OPA1.

Eine direkte Übertragung aller solcher Befunde auf menschliche Alzheimer-Gehirne ist schwierig. Trotzdem sprechen zahlreiche Modelle dafür, dass Amyloid-induzierter oxidativer Stress und Calciumfehlregulation die mitochondriale Dynamik beeinträchtigen können.

Tau und der mitochondriale Transport

Tau beeinflusst Mikrotubuli und motorische Transportproteine. Krankhaft verändertes Tau kann dadurch die Bewegung von Mitochondrien entlang der Axone stören. Besonders gefährdet sind weit vom Zellkörper entfernte Synapsen, die auf einen kontinuierlichen Organelltransport angewiesen sind.

Tau kann außerdem mit DRP1 und weiteren mitochondrialen Proteinen interagieren. Hyperphosphoryliertes oder aggregiertes Tau wurde in experimentellen Modellen mit erhöhter Fragmentierung, vermindertem Membranpotential und gestörter ATP-Produktion in Verbindung gebracht.

Eine gestörte mitochondriale Verteilung kann somit unabhängig von der Gesamtzahl der Organellen lokale Energiedefizite erzeugen. Ein Neuron kann ausreichend Mitochondrien im Zellkörper besitzen und dennoch an seinen Synapsen energetisch unterversorgt sein.

Kontakte zum endoplasmatischen Retikulum

Mitochondrien stehen über spezialisierte Kontaktstellen mit dem endoplasmatischen Retikulum in Verbindung. Diese Bereiche werden als **mitochondria-associated membranes** bezeichnet. Sie regulieren Calciumübertragung, Lipidstoffwechsel, Autophagie und mitochondriale Teilung.

Preseniline, Mitofusin 2, Sigma-1-Rezeptoren und weitere Alzheimer-relevante Proteine beeinflussen diese Kontaktstellen. Eine übermäßige oder unzureichende Kopplung kann die Calciumaufnahme der Mitochondrien verändern und dadurch Energieproduktion oder Zelltodsignale beeinflussen.

Die genaue Bedeutung der Kontaktstellen bei menschlicher Alzheimer-Krankheit ist noch nicht abschließend geklärt. Sie stellen jedoch eine wichtige Verbindung zwischen Proteinpathologie, Lipidstoffwechsel, Calcium und Mitochondrien dar.

Calcium als Nutzen und Gefahr

Mitochondrien nehmen Calcium auf, wenn Nervenzellen aktiv sind. Moderate Calciummengen stimulieren Enzyme des Citratzyklus und passen die ATP-Produktion an den Energiebedarf an. Eine übermäßige Aufnahme kann dagegen die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies erhöhen und die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitätspore begünstigen.

Amyloid- β , glutamaterge Exzitotoxizität, ER-Stress und Tau-Pathologie können den intrazellulären Calciumhaushalt verändern. Dadurch geraten Mitochondrien in einen Zustand, in dem dieselben Calciumimpulse, die normalerweise die Energieproduktion unterstützen, zu Überlastung und Zellstress führen.

Mitophagie als Qualitätskontrolle

Beschädigte Mitochondrien müssen selektiv erkannt und entfernt werden. Dieser Prozess wird als **Mitophagie** bezeichnet. Er verhindert, dass Organellen mit niedrigem Membranpotential, hoher ROS-Produktion oder beschädigter DNA dauerhaft in der Zelle verbleiben.

Mitophagie ist eine spezialisierte Form der Autophagie. Das beschädigte Mitochondrium wird markiert, von einer Autophagosomenmembran umschlossen und anschließend mit einem Lysosom fusioniert. Dort werden Membranen, Proteine und DNA abgebaut und ihre Bestandteile recycelt.

Für langlebige Nervenzellen ist dieser Prozess besonders wichtig. Sie können geschädigte Organellen nicht durch Zellteilung verdünnen und müssen ihre mitochondriale Population über Jahrzehnte erhalten.

Der PINK1-Parkin-Weg

Der bekannteste Mitophagieweg wird durch **PINK1** und **Parkin** reguliert. In gesunden, polarisierten Mitochondrien wird PINK1 in das Organell importiert und rasch abgebaut. Verliert ein Mitochondrium sein Membranpotential, bleibt PINK1 an der äußeren Membran stabil.

PINK1 phosphoryliert dort Ubiquitin und die E3-Ubiquitinligase Parkin. Aktiviertes Parkin ubiquitiniert zahlreiche Proteine der äußeren Mitochondrienmembran. Autophagierezeptoren erkennen diese Ubiquitinketten und koppeln das markierte

Organell an die entstehende Autophagosomenmembran.

Der PINK1-Parkin-Weg wurde besonders intensiv bei Parkinson untersucht. Auch für Alzheimer liegen experimentelle Hinweise auf eine gestörte Aktivierung und einen beeinträchtigten Mitophagiefluss vor. Im lebenden menschlichen Gehirn ist seine relative Bedeutung gegenüber alternativen Mitophagiewegen jedoch noch nicht vollständig geklärt. ^[260]

Parkin-Translokation und krankhaftes Tau

Krankheitsassoziiertes Tau kann die Rekrutierung von Parkin an geschädigte Mitochondrien beeinträchtigen. In experimentellen Modellen banden bestimmte Tau-Formen an Parkin oder beeinflussten dessen zelluläre Verfügbarkeit. Dadurch blieben depolarisierte Mitochondrien länger in der Zelle bestehen. ^[261]

Dies eröffnet einen weiteren Rückkopplungskreis: Tau schädigt mitochondriale Qualitätskontrolle; beschädigte Mitochondrien erhöhen oxidativen Stress und Kinaseaktivität; diese Prozesse fördern wiederum Tau-Phosphorylierung und Aggregation.

PINK1-Parkin-unabhängige Mitophagie

Mitophagie kann auch ohne Parkin erfolgen. Rezeptoren wie BNIP3, NIX und FUNDC1 befinden sich in der äußeren Mitochondrienmembran und können direkt mit LC3-Proteinen der Autophagosomenmembran interagieren. Weitere Wege nutzen Cardiolipin, AMBRA1 oder mitochondriale Vesikel.

Diese Vielfalt verhindert, dass der Ausfall eines einzigen Signals zwangsläufig jede Mitophagie blockiert. Gleichzeitig erschwert sie die therapeutische Interpretation. Eine erhöhte Expression eines einzelnen Markers bedeutet nicht automatisch, dass der gesamte Abbauweg funktioniert.

Mitophagischer Fluss statt Momentaufnahme

Wie bei der allgemeinen Autophagie muss zwischen der Bildung von Mitophagiestrukturen und dem vollständigen Abbau unterschieden werden. Eine Ansammlung markierter Mitochondrien oder Autophagosomen kann auf verstärkte Mitophagie hinweisen, aber ebenso auf einen Stau vor der lysosomalen Endstufe.

Für eine wissenschaftlich korrekte Beurteilung muss der **Mitophagiefluss** gemessen werden: Werden beschädigte Mitochondrien tatsächlich bis zum Lysosom transportiert und dort abgebaut? Gerade bei Alzheimer können lysosomale Dysfunktion und gestörter axonaler Transport dazu führen, dass der Prozess begonnen, aber nicht abgeschlossen wird.

Humanbefunde

Untersuchungen von Alzheimer-Gehirnen und induzierten humanen Nervenzellen zeigen Veränderungen mitochondrialer Morphologie, Atmung, Autophagie und Mitophagiesignale. Eine Studie fand Mitophagieveränderungen bereits in Verbindung mit früher Tau-Pathologie. Die genaue Richtung einzelner Marker unterschied sich jedoch nach Krankheitsstadium und untersuchtem Zelltyp. ^[262]

Diese Heterogenität ist plausibel. Eine Zelle kann zunächst versuchen, beschädigte Mitochondrien durch verstärkte Mitophagie zu entfernen. Im späteren Stadium können Transport, Autophagosomenreifung oder Lysosomen versagen. Ein und dieselbe Erkrankung kann daher zeitlich nacheinander erhöhte und verminderte Mitophagiesignale zeigen.

Mitophagie und Amyloid

Beschädigte Mitochondrien beeinflussen APP-Verarbeitung, ROS-Signale, Calcium und Entzündung. In experimentellen Alzheimer-Modellen konnte eine Verstärkung der Mitophagie die Amyloidbelastung reduzieren. Dabei spielten sowohl neuronale Stoffwechselverbesserungen als auch eine gesteigerte mikrogliale Phagozytose eine Rolle. ^[263]

Diese Befunde zeigen einen mechanistischen Zusammenhang, beweisen jedoch nicht, dass jeder Mitophagie-Aktivator beim Menschen Amyloid senkt. Die verwendeten Substanzen können zusätzliche Wirkungen besitzen, und transgene Tiermodelle bilden die sporadische menschliche Erkrankung nur teilweise ab.

Mitophagie und Tau

Auch Tau-Pathologie wurde in Zell-, Fadenwurm- und Mausmodellen durch Mitophagieinterventionen beeinflusst. Eine verbesserte Entfernung beschädigter Mitochondrien reduzierte in diesen Modellen Tau-Hyperphosphorylierung, Entzündung und Gedächtnisdefizite. ^[264]

Mögliche Mechanismen umfassen eine geringere ROS-Produktion, normalisierte Calciumhomöostase, verminderte NLRP3-Aktivierung und veränderte Tau-Kinasen. Mitophagie entfernt Tau jedoch nicht direkt in derselben Weise wie ein Tau-Antikörper. Sie verändert vielmehr das zelluläre Milieu, das krankhafte Tau-Modifikationen fördert.

Mitochondrien und Neuroinflammation

Beschädigte Mitochondrien setzen mitochondriale DNA, Cardiolipin, ATP und reaktive Sauerstoffspezies frei. Diese Moleküle wirken als Gefahrensignale und können NLRP3, cGAS-STING und weitere angeborene Immunwege aktivieren.

Eine funktionierende Mitophagie begrenzt solche Signale, indem sie beschädigte Organellen entfernt, bevor deren Inhalte ins Zytoplasma oder in den Extrazellularraum gelangen. Mitophagieversagen kann daher eine chronische Neuroinflammation fördern.

Umgekehrt können entzündliche Mediatoren mitochondriale Atmung und Mitophagie beeinträchtigen. TNF, IL-1 β , Stickstoffmonoxid und oxidativer Stress verändern Membranpotential, Enzyme und Dynamik. Auch hier entsteht eine bidirektionale Verstärkung.

AMPK als Energiesensor

Die **AMP-aktivierte Proteinkinase** reagiert auf ein steigendes Verhältnis von AMP oder ADP zu ATP. Sie signalisiert, dass der Zelle Energie fehlt. AMPK fördert katabole Prozesse, hemmt energieaufwendige Synthesen und kann Autophagie sowie Mitophagie aktivieren.

AMPK phosphoryliert unter anderem ULK1 und beeinflusst mTORC1. Darüber hinaus stimuliert sie PGC-1 α , einen zentralen Regulator mitochondrialer Biogenese. Dadurch kann AMPK sowohl den Abbau beschädigter als auch die Bildung neuer Mitochondrien koordinieren.

Bei Alzheimer ist die AMPK-Aktivität nicht einheitlich verändert. Je nach Zelltyp, Region und Krankheitsphase wurden sowohl kompensatorische Aktivierung als auch dysfunktionale Signalzustände beschrieben. Eine dauerhafte unspezifische AMPK-Aktivierung ist deshalb nicht automatisch therapeutisch günstig.

SIRT1, SIRT3 und NAD⁺

Sirtuine sind NAD⁺-abhängige Enzyme. SIRT1 wirkt überwiegend im Zellkern und Zytoplasma, SIRT3 vor allem in Mitochondrien. Sie regulieren Stoffwechsel, Stressantwort, antioxidative Enzyme, Autophagie und mitochondriale Biogenese.

NAD⁺ wird für Redoxreaktionen, Sirtuine und DNA-Reparaturen benötigt. Bei Alterung, oxidativem Stress und anhaltender PARP-Aktivierung kann die verfügbare NAD⁺-Menge sinken. Dadurch können Sirtuinaktivität, mitochondrialer Stoffwechsel und Mitophagie beeinträchtigt werden. [\[265\]](#)

Die experimentelle Erhöhung von NAD⁺ durch Vorstufen wie Nicotinamid-Ribosid oder Nicotinamid-Mononukleotid verbessert in verschiedenen Modellen mitochondriale und mitophagische Parameter. Ein klinisch gesicherter krankheitsmodifizierender Nutzen bei Alzheimer ist bislang jedoch nicht belegt.

PGC-1 α und mitochondriale Biogenese

PGC-1 α ist ein Transkriptionskoaktivator, der die Bildung mitochondrialer Proteine, Fettsäureoxidation und antioxidative Systeme reguliert. Er aktiviert gemeinsam mit NRF1, NRF2 und TFAM Programme zur mitochondrialen Biogenese.

Eine erfolgreiche Qualitätskontrolle benötigt das Gleichgewicht zwischen Entfernung und Neubildung. Werden beschädigte Mitochondrien abgebaut, ohne dass ausreichend neue Organellen entstehen, sinkt die Energieproduktionskapazität. Werden dagegen neue Mitochondrien erzeugt, obwohl beschädigte Organellen nicht entfernt werden, nimmt die Qualität des Netzwerks nicht zwangsläufig zu.

AMPK, SIRT1 und PGC-1 α bilden daher eine funktionelle Achse, die Energiezustand, Mitophagie und Biogenese miteinander verbindet. Sie ist ein wichtiges Forschungsziel, aber kein einzelner therapeutischer Ein-/Ausschalter.

Nrf2 und mitochondriale Abwehr

Der Transkriptionsfaktor **Nrf2** reguliert antioxidative, entgiftende und zellschützende Gene. Unter Ruhebedingungen wird Nrf2 durch KEAP1 gebunden und abgebaut. Elektrophile oder oxidative Signale verändern KEAP1, sodass Nrf2 stabilisiert wird und in den Zellkern gelangt.

Nrf2 beeinflusst Glutathionsynthese, Hämoxxygenase-1, NAD(P)H-Quinon-Oxidoreduktase und weitere Stressantworten. Außerdem bestehen Verbindungen zu mitochondrialer Biogenese und Mitophagie. Eine Aktivierung kann in präklinischen Alzheimer-Modellen protektiv wirken.

Auch hier gilt: Viele Pflanzenstoffe aktivieren Nrf2 in Zellkulturen, häufig durch eine leichte elektrophile Belastung. Daraus folgt weder eine ausreichende Gehirnkonzentration noch eine klinisch relevante Alzheimer-Wirkung. Dieser Unterschied wird in den späteren Kapiteln zu Phyto- und Nahrungsergänzungstoffen ausdrücklich berücksichtigt.

Ketonkörper als alternativer Brennstoff

Bei einer verminderten Glukoseverwertung kann das Gehirn Ketonkörper wie β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat oxidieren. Ihre Aufnahme und Verwertung scheint bei leichter kognitiver Störung und früher Alzheimer-Krankheit teilweise besser erhalten zu sein als die Glukoseverwertung. ^[266]

Diese Beobachtung begründet das Konzept einer metabolischen „Energierettung“. Ketogene Ernährung, mittelkettige Triglyceride und Ketonsupplemente werden deshalb wissenschaftlich untersucht. Kleine Studien zeigen teilweise Verbesserungen einzelner kognitiver oder metabolischer Endpunkte.

Die Evidenz reicht jedoch nicht für eine pauschale Empfehlung einer strengen ketogenen Ernährung bei allen Alzheimer-Patienten. Gewichtsverlust, Muskelabbau, gastrointestinale Nebenwirkungen, Dyslipidämie, Nierenfunktion, Diabetesmedikation und die praktische Umsetzbarkeit müssen berücksichtigt werden.

Bewegung und mitochondriale Anpassung

Körperliche Aktivität aktiviert AMPK, PGC-1 α , vaskuläre Anpassung und neurotrophe Signalwege. Sie verbessert Insulinsensitivität, Schlaf, Muskelstoffwechsel und kardiovaskuläre Gesundheit. Ein Teil ihrer neuroprotektiven Wirkung könnte über eine verbesserte mitochondriale Biogenese und Qualitätskontrolle vermittelt werden.

Anders als isolierte Mitophagie-Aktivatoren wirkt Bewegung auf mehrere klinisch relevante Risikofaktoren gleichzeitig. Sie ist deshalb ein wesentlich besser belegter

Bestandteil der Demenzprävention als einzelne experimentelle mitochondriale Nahrungsergänzungen.

Warum „Mitochondrien-Booster“ kritisch bewertet werden müssen

Substanzen wie Coenzym Q10, α -Liponsäure, Acetyl-L-Carnitin, Kreatin, Resveratrol, Urolithin A, Spermidin und NAD⁺-Vorstufen werden häufig als mitochondriale Unterstützer vermarktet. Für viele existieren plausible Mechanismen und präklinische Daten. Die klinische Evidenz bei Alzheimer ist jedoch überwiegend begrenzt, uneinheitlich oder negativ.

Ein mechanistischer Effekt auf Zellkulturen genügt nicht. Entscheidend sind Bioverfügbarkeit, Blut-Hirn-Schranken-Passage, wirksame Konzentration, Dosierung, Krankheitsstadium und patientenrelevante Endpunkte. Einige Substanzen können zudem mit Antikoagulanzen, Blutdruck-, Diabetes- oder Krebsmedikamenten interagieren.

Die späteren Therapiekapitel werden deshalb jeden Wirkstoff getrennt nach präklinischer, pharmakokinetischer und klinischer Evidenz bewerten.

Keine zugelassene Mitophagie-Therapie

Bislang existiert keine zugelassene Alzheimer-Therapie, deren nachgewiesener Hauptmechanismus in der klinisch wirksamen Aktivierung der Mitophagie besteht. Experimentelle Substanzen können den PINK1-Parkin-Weg, NAD⁺, AMPK, Sirtuine oder lysosomale Funktionen beeinflussen. Ob sie die menschliche Erkrankung sicher und relevant verlangsamen, ist offen.

Eine übermäßige Mitophagie wäre zudem nicht zwangsläufig günstig. Werden funktionsfähige Mitochondrien schneller entfernt, als neue gebildet werden, kann sich der Energiemangel verschärfen. Ziel ist ein normalisierter Qualitätskontrollfluss, nicht ein maximaler Organellabbau.

Ein zentraler Krankheitsknoten

Mitochondrien verbinden fast alle wichtigen Alzheimer-Achsen. Sie liefern Energie für Synapsen, Proteasom und Autophagie. Sie regulieren Calcium und erzeugen Redoxsignale. Ihre Schäden aktivieren NLRP3 und cGAS-STING. Amyloid und Tau beeinträchtigen ihre Funktion, während mitochondrialer Stress wiederum

Amyloidverarbeitung und Tau-Kinasen beeinflusst.

Die Frage, ob mitochondriale Dysfunktion am Anfang oder Ende der Krankheit steht, lässt sich deshalb nicht für alle Patienten einheitlich beantworten. Wahrscheinlicher ist ein Kreislauf, der an verschiedenen Stellen beginnen kann und sich über Jahre selbst verstärkt.

Im nächsten Abschnitt werden zerebrale Insulinresistenz, PI3K/Akt, mTOR und GSK-3 β vertieft. Dabei wird untersucht, wie Diabetes, Hyperinsulinämie und gestörte Insulinsignale Energieversorgung, Tau-Phosphorylierung, Amyloid-Clearance und synaptische Plastizität beeinflussen.

Literatur

[253] Swerdlow RH. *Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease*. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;62(3):1403–1416.

DOI: [10.3233/JAD-170585](https://doi.org/10.3233/JAD-170585)

PubMed: [PMID 29036828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036828/) ↵

[254] Mosconi L. *Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2005;32(4):486–510.

DOI: [10.1007/s00259-005-1762-7](https://doi.org/10.1007/s00259-005-1762-7)

PubMed: [PMID 15747152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15747152/) ↵

[255] Mosconi L, Pupi A, De Leon MJ. *Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease*. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1147:180–195.

DOI: [10.1196/annals.1427.007](https://doi.org/10.1196/annals.1427.007)

PubMed: [PMID 19076441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076441/) ↵

[256] Swerdlow RH, Khan SM. *A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease*. Medical Hypotheses. 2004;63(1):8–20.

DOI: [10.1016/j.mehy.2003.12.045](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.12.045)

PubMed: [PMID 15193340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15193340/)

Swerdlow RH. *The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis*. Journal of Alzheimer's Disease. 2023;93(S1):S31–S44.

DOI: [10.3233/JAD-221286](https://doi.org/10.3233/JAD-221286)

PubMed: [PMID 36806512](#) ↵

[257] Swerdlow RH. *Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;62(3):1403–1416.

DOI: [10.3233/JAD-170585](#)

PubMed: [PMID 29036828](#) ↵

[258] Butterfield DA, Halliwell B. *Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease*. Nature Reviews Neuroscience. 2019;20(3):148–160.

DOI: [10.1038/s41583-019-0132-6](#)

PubMed: [PMID 30737462](#) ↵

[259] Itoh K, Nakamura K, Iijima M, Sesaki H. *Mitochondrial dynamics in neurodegeneration*. Trends in Cell Biology. 2013;23(2):64–71.

DOI: [10.1016/j.tcb.2012.10.006](#)

PubMed: [PMID 23159640](#) ↵

[260] Mary A, Eysert F, Checler F, Chami M. *Mitophagy in Alzheimer's disease: molecular defects and therapeutic approaches*. Molecular Psychiatry. 2023;28:202–216.

DOI: [10.1038/s41380-022-01631-6](#)

[Originalpublikation](#) ↵

[261] Cummins N, Tweedie A, Zuryn S, Bertran-Gonzalez J, Götz J. *Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria*. EMBO Journal. 2019;38(3):e99360.

DOI: [10.15252/emboj.201899360](#)

PubMed: [PMID 30538104](#) ↵

[262] Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, Springer W. *Autophagy in Parkinson's Disease*. Journal of Molecular Biology. 2020;432(8):2651–2672.

Hinweis: Für Alzheimer-spezifische Humanbefunde siehe:

Mary A, Eysert F, Checler F, Chami M. *Mitophagy in Alzheimer's disease: molecular defects and therapeutic approaches*. Molecular Psychiatry. 2023;28:202–216.

DOI: [10.1038/s41380-022-01631-6](#)

Hou X, Fiesel FC, Truban D et al. *Age- and disease-dependent increase of the mitophagy marker phospho-ubiquitin in normal aging and Lewy body disease*. Autophagy. 2018;14(8):1404–1418.

Die methodischen Grenzen von Einzelmarkern werden im Text berücksichtigt.

[↵](#)

[263] Fang EF, Hou Y, Palikaras K et al. *Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease*. Nature Neuroscience. 2019;22(3):401–412.

DOI: [10.1038/s41593-018-0332-9](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0332-9)

PubMed: [PMID 30742114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742114/) [↵](#)

[264] Fang EF, Hou Y, Palikaras K et al. *Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease*. Nature Neuroscience. 2019;22(3):401–412.

DOI: [10.1038/s41593-018-0332-9](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0332-9)

PubMed: [PMID 30742114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742114/) [↵](#)

[265] Fang EF, Lautrup S, Hou Y et al. *NAD⁺ in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications*. Trends in Molecular Medicine. 2017;23(10):899–916.

DOI: [10.1016/j.molmed.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.001)

PubMed: [PMID 28899755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899755/)

Aman Y, Frank J, Lautrup SH et al. *The NAD⁺-mitophagy axis in healthy longevity and in artificial intelligence-based clinical applications*. Mechanisms of Ageing and Development. 2020;185:111194.

DOI: [10.1016/j.mad.2019.111194](https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111194) [↵](#)

[266] Cunnane SC, Trushina E, Morland C et al. *Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing*. Nature Reviews Drug Discovery. 2020;19(9):609–633.

DOI: [10.1038/s41573-020-0072-x](https://doi.org/10.1038/s41573-020-0072-x)

PubMed: [PMID 32709961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709961/) [↵](#)

Zerebrale Insulinresistenz – Wenn das Gehirn auf Insulin nicht mehr angemessen reagiert

Insulin wird meist mit Blutzucker, Bauchspeicheldrüse und Diabetes mellitus verbunden. Im Gehirn besitzt das Hormon jedoch weitere Funktionen. Es beeinflusst synaptische Plastizität, Gedächtnisbildung, neuronales Überleben, Lipidstoffwechsel, mitochondriale Aktivität und die Regulation zahlreicher Proteinkinasen.

Veränderungen der Insulinsignalgebung können deshalb weitreichende Folgen haben, auch wenn der Blutzuckerspiegel nicht unmittelbar erhöht ist.

Bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit wurden in mehreren Untersuchungen Veränderungen von Insulinrezeptoren, Insulinrezeptorsubstraten, PI3K, Akt, mTOR und GSK-3 β beschrieben. Solche Befunde werden unter dem Begriff **zerebrale Insulinresistenz** zusammengefasst. Gemeint ist damit eine verminderte oder fehlgeleitete Reaktion von Hirnzellen auf Insulin- und IGF-Signale. Der Begriff beschreibt einen möglichen Krankheitsmechanismus, ist jedoch keine eigenständige klinische Diagnose und kann gegenwärtig nicht durch einen einzelnen Routinetest festgestellt werden. ^[267]

Insulin im Gehirn

Ein Teil des zirkulierenden Insulins gelangt über einen regulierten Transportmechanismus durch die Blut-Hirn-Schranke. Darüber hinaus wurde eine lokale Insulinsynthese in einzelnen Hirnregionen diskutiert, ihre quantitative Bedeutung beim Menschen ist jedoch nicht abschließend geklärt. Sicher belegt ist, dass Insulinrezeptoren im Gehirn weit verbreitet sind.

Besonders hohe Rezeptordichten finden sich im Hippocampus, Hypothalamus, Bulbus olfactorius, präfrontalen Cortex und weiteren Regionen, die Gedächtnis, Stoffwechsel, Motivation und Nahrungsaufnahme regulieren. Insulin wirkt dort nicht lediglich als Signal für die Aufnahme von Glukose. Neuronale Glukosetransporter sind teilweise insulinunabhängig. Insulin moduliert vielmehr die Nutzung und Verteilung von Energiesubstraten, die Aktivität von Rezeptoren sowie die Anpassungsfähigkeit synaptischer Netzwerke.

An Synapsen beeinflusst Insulin unter anderem die Verfügbarkeit von AMPA- und NMDA-Rezeptoren, die Langzeitpotenzierung, den dendritischen Transport und die Bildung neuer Verbindungen. Eine angemessene Insulinantwort kann damit Lern- und Gedächtnisprozesse unterstützen. ^[268]

Insulinrezeptor und IRS-Proteine

Der Insulinrezeptor gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen. Bindet Insulin, phosphoryliert der Rezeptor sich selbst und anschließend intrazelluläre Adapterproteine, vor allem **Insulinrezeptorsubstrat 1 und 2**, kurz IRS-1 und IRS-2.

Diese Adapterproteine dienen als Plattformen für mehrere Signalwege. Besonders wichtig sind:

- der PI3K–Akt-Signalweg,
- der Ras–Raf–MEK–ERK-Signalweg,
- Signale zu mTOR, FOXO-Proteinen und GSK-3,
- Regulation von Stoffwechsel, Proteinsynthese und Zellüberleben.

Die Wirkung eines Insulinsignals hängt daher nicht allein davon ab, ob Insulin vorhanden ist. Entscheidend ist, ob Rezeptor, IRS-Proteine und nachgeschaltete Systeme das Signal korrekt weiterleiten.

PI3K und Akt

Nach Aktivierung der IRS-Proteine wird die **Phosphoinositid-3-Kinase** aktiviert. PI3K erzeugt in der Zellmembran das Signallipid PIP3. Dieses rekrutiert PDK1 und Akt, auch Proteinkinase B genannt. Akt wird anschließend an mehreren Stellen phosphoryliert und aktiviert.

Akt ist eine zentrale metabolische und neuroprotektive Schaltstelle. Es beeinflusst:

- GSK-3 α und GSK-3 β ,
- mTOR-Komplexe,
- FOXO-Transkriptionsfaktoren,
- Apoptoseproteine,
- Glukose- und Lipidstoffwechsel,
- Synapsenbildung und neuronales Überleben.

In postmortalem Alzheimer-Gehirngewebe wurden eine verminderte IRS-assoziierte PI3K-Aktivität und eine abgeschwächte Akt-Aktivierung beschrieben. Solche Veränderungen können dazu führen, dass wichtige wachstums- und überlebensfördernde Signale nicht mehr ausreichend weitergeleitet werden. ^[269]

Was Insulinresistenz auf molekularer Ebene bedeutet

Insulinresistenz bedeutet nicht zwingend, dass keine Insulinrezeptoren mehr vorhanden sind. Häufig reagieren Rezeptor und nachgeschaltete Signalwege vermindert oder qualitativ verändert. Ein wichtiger Mechanismus ist die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 an bestimmten Serinresten.

Entzündliche Kinasen wie JNK, IKK β , mTOR/S6K und bestimmte PKC-Isoformen können solche Serinphosphorylierungen fördern. Das IRS-Protein wird dadurch schlechter an den Insulinrezeptor gekoppelt, schneller abgebaut oder weniger effizient zur PI3K-Aktivierung genutzt.

Bei Alzheimer wurden erhöhte Konzentrationen bestimmter inhibitorisch phosphorylierter IRS-1-Formen beschrieben. Diese Veränderungen standen in Humananalysen mit Amyloid- und Tau-Pathologie sowie kognitiver Einschränkung in Zusammenhang.^[270]

GSK-3 β als Verbindung zu Tau

Akt hemmt unter physiologischen Bedingungen einen Teil der GSK-3 β -Aktivität durch Phosphorylierung am Serinrest 9. Ist die PI3K-Akt-Signalübertragung vermindert, kann diese inhibitorische Kontrolle schwächer ausfallen.

GSK-3 β phosphoryliert Tau an mehreren Alzheimer-relevanten Stellen. Eine erhöhte oder fehlgeleitete GSK-3 β -Aktivität kann deshalb:

- die Bindung von Tau an Mikrotubuli schwächen,
- axonalen Transport beeinträchtigen,
- Tau-Fehlfaltung und Aggregation fördern,
- synaptische Plastizität verändern.

Die Verbindung zwischen Insulinresistenz und Tau ist allerdings komplex. Tau wird von vielen weiteren Kinasen und Phosphatasen reguliert. Eine verminderte Akt-Aktivität ist daher ein möglicher Verstärker, aber keine vollständige Erklärung der Tau-Pathologie.^[271]

GSK-3 α und Amyloid

Auch GSK-3 α und GSK-3 β werden mit der Amyloid-Biologie in Verbindung gebracht. Experimentelle Modelle zeigen Einflüsse auf APP-Verarbeitung, Sekretaseaktivität und Amyloidproduktion. Umgekehrt können lösliche Amyloid-Aggregate Insulinrezeptoren aus synaptischen Membranen verdrängen und IRS-, Akt- sowie GSK-3-Signale verändern.

Damit ist eine bidirektionale Wechselwirkung möglich: Eine gestörte Insulinsignalgebung kann Amyloid- und Tau-Prozesse begünstigen; Amyloid und Tau

können ihrerseits die Insulinantwort weiter verschlechtern.

mTOR – Wachstum, Proteinsynthese und Autophagie

Der **mechanistic target of rapamycin** ist eine Serin-Threonin-Kinase, die in zwei unterschiedlichen Proteinkomplexen vorkommt: mTORC1 und mTORC2. Beide Komplexe erfüllen verschiedene Funktionen.

mTORC1 reagiert auf Insulin, Aminosäuren, Energiezustand und Wachstumsfaktoren. Es fördert Proteinsynthese, Zellwachstum und Lipidbildung und hemmt unter nährstoffreichen Bedingungen die Autophagie. mTORC2 beeinflusst unter anderem Akt, Zytoskelett und Zellüberleben.

Akt kann mTORC1 über die Hemmung des TSC1/TSC2-Komplexes aktivieren. Gleichzeitig phosphoryliert mTORC2 Akt an Serin 473 und unterstützt dessen vollständige Aktivierung. Das System besitzt daher mehrere Rückkopplungsschleifen.

Chronische mTORC1-Aktivierung

Eine kurzfristige mTOR-Aktivierung ist für Lernen, Gedächtnis und Proteinsynthese notwendig. Eine chronisch erhöhte mTORC1-Aktivität kann jedoch Autophagie und lysosomalen Proteinabbau hemmen. Dadurch könnten Amyloid-, Tau- und beschädigte Organellbestandteile schlechter beseitigt werden.

mTORC1 aktiviert außerdem S6K1. S6K1 kann IRS-1 an inhibitorischen Serinresten phosphorylieren. Auf diese Weise erzeugt eine chronische mTORC1-Aktivierung eine negative Rückkopplung auf die Insulinsignalgebung.

Damit entsteht ein scheinbares Paradox: Insulin aktiviert mTORC1, während eine anhaltend hohe mTORC1-Aktivität die weitere Insulinantwort abschwächen kann. Diese Rückkopplung ist physiologisch sinnvoll, kann bei dauerhafter Überernährung, Entzündung oder Zellstress jedoch zur Insulinresistenz beitragen.

mTOR bei Alzheimer

In Alzheimer-Modellen und menschlichen Gewebeanalysen wurden Veränderungen von mTOR-, S6K- und Autophagiesignalen beschrieben. Die Richtung ist jedoch nicht in jeder Hirnregion und jedem Krankheitsstadium identisch.

Frühe kompensatorische Aktivierungen können sich von späteren Zuständen unterscheiden, in denen ATP-Mangel, Zellverlust und gestörte Signalübertragung dominieren. Die Aussage, mTOR sei bei Alzheimer grundsätzlich „zu hoch“ oder „zu niedrig“, wäre deshalb wissenschaftlich unzureichend.

Präklinische Studien mit Rapamycin und verwandten Substanzen reduzierten in bestimmten Tiermodellen Amyloid- oder Tau-Pathologie. Eine längerfristige mTOR-Hemmung kann jedoch Immunsuppression, Stoffwechselstörungen, Wundheilungsprobleme und weitere Nebenwirkungen verursachen. Eine etablierte Alzheimer-Therapie ergibt sich daraus bislang nicht. [\[272\]](#)

FOXO-Proteine und Stressantwort

Akt phosphoryliert FOXO-Transkriptionsfaktoren und hält sie dadurch überwiegend außerhalb des Zellkerns. Bei geringer Akt-Aktivität können FOXO-Proteine in den Zellkern gelangen und Gene für Stressresistenz, Autophagie, Glukosestoffwechsel und Apoptose regulieren.

FOXO-Aktivierung ist nicht grundsätzlich schädlich. Kurzfristig kann sie antioxidative und reparative Programme unterstützen. Bei starkem oder anhaltendem Stress können jedoch proapoptotische Signale zunehmen. Wie bei mTOR entscheidet das Gleichgewicht zwischen Anpassung und Überforderung.

MAPK- und ERK-Signalgebung

Insulin aktiviert neben PI3K-Akt auch den Ras-Raf-MEK-ERK-Weg. Dieser beeinflusst Genexpression, synaptische Plastizität und Gedächtniskonsolidierung. Eine verminderte oder zeitlich fehlgeleitete ERK-Aktivität kann neuronale Anpassungsprozesse stören.

Gleichzeitig können chronisch aktivierte Stress-MAP-Kinasen wie JNK und p38 IRS-Proteine hemmen, entzündliche Gene aktivieren und Tau phosphorylieren. Die Bezeichnung „MAPK-Signalweg“ umfasst daher mehrere Systeme mit unterschiedlichen biologischen Wirkungen.

Insulin und synaptische Rezeptoren

Insulin moduliert die Verteilung glutamaterger Rezeptoren an Synapsen. Es kann die Endozytose bestimmter AMPA-Rezeptoren fördern, NMDA-Rezeptorfunktionen

beeinflussen und die Balance zwischen Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression verändern.

Lösliche Amyloid-Oligomere stören ebenfalls AMPA- und NMDA-Rezeptoren. Sie können zusätzlich eine Entfernung von Insulinrezeptoren aus synaptischen Membranen fördern. Dadurch treffen zwei Mechanismen aufeinander: gestörte metabolische Signalgebung und direkte synaptische Amyloidtoxizität.

Die Folge kann eine verminderte Fähigkeit der Synapse sein, ihre Stärke an neue Erfahrungen anzupassen. Zerebrale Insulinresistenz ist damit nicht nur eine Frage der Energieversorgung, sondern auch der Informationsverarbeitung.

Insulin-degrading enzyme

Das **insulin-degrading enzyme**, kurz IDE, baut Insulin und mehrere weitere Peptide ab, darunter Amyloid- β . Daraus entstand die Hypothese, dass chronisch hohe Insulinkonzentrationen IDE stärker mit dem Insulinabbau beschäftigen und dadurch die Amyloid-Clearance vermindern könnten.

Diese Konkurrenz ist in experimentellen Systemen plausibel, beschreibt die Situation im menschlichen Gehirn aber nur teilweise. IDE befindet sich in mehreren Zellkompartimenten, und Amyloid wird zusätzlich über zahlreiche andere Enzyme, Gliazellen, Blut-Hirn-Schranke und perivaskuläre Wege entfernt.

Hyperinsulinämie könnte die Amyloidbalance daher beeinflussen, ist jedoch nicht als alleinige Ursache der Alzheimer-Krankheit zu betrachten.

Typ-2-Diabetes und Demenzrisiko

Menschen mit Typ-2-Diabetes besitzen im Durchschnitt ein erhöhtes Risiko für kognitive Einschränkungen und Demenz. Der Zusammenhang betrifft sowohl vaskuläre Demenzen als auch Alzheimer-Demenz. ^[273]

Das erhöhte Risiko entsteht wahrscheinlich durch mehrere überlappende Mechanismen:

- zerebrale Mikro- und Makroangiopathie,
- Hypertonie und Dyslipidämie,
- Insulinresistenz und Hyperinsulinämie,

- chronische Hyperglykämie und Glykation,
- oxidativer Stress und Entzündung,
- Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- Hypoglykämien und Blutzuckerschwankungen.

Diabetes führt daher nicht über einen einzigen „Alzheimer-Schalter“ zur Demenz. Besonders relevant sind Krankheitsdauer, Alter bei Manifestation, Gefäßkomplikationen, Blutzuckerverlauf und Begleiterkrankungen.

Hyperglykämie und Advanced Glycation End Products

Bei dauerhaft erhöhtem Blutzucker reagieren Zuckerbestandteile nichtenzymatisch mit Proteinen und Lipiden. Dabei entstehen **Advanced Glycation End Products**, kurz AGE. AGE können Proteinstruktur, Gefäßelastizität und extrazelluläre Matrix verändern.

AGE binden außerdem an RAGE und aktivieren NF-κB, oxidative Stressreaktionen und Entzündungsprogramme. RAGE kann zugleich Amyloid-β an der Blut-Hirn-Schranke transportieren. Dadurch verbindet der Rezeptor metabolische Belastung, Gefäßschäden, Neuroinflammation und Amyloidbiologie.

Hypoglykämien als eigenständiges Risiko

Eine zu intensive Diabetesbehandlung kann schwere Unterzuckerungen verursachen. Das Gehirn ist auf eine kontinuierliche Glukoseversorgung angewiesen. Wiederholte oder schwere Hypoglykämien können neuronale Schäden, Stürze, Delirien und vaskuläre Ereignisse begünstigen.

Bei älteren Menschen mit kognitiver Einschränkung steigt zugleich das Risiko, Insulin oder andere blutzuckersenkende Medikamente falsch anzuwenden. Demenz und Hypoglykämie können sich daher gegenseitig verstärken.

Das therapeutische Ziel besteht nicht in einem möglichst niedrigen HbA_{1c}-Wert um jeden Preis, sondern in einer individuell sicheren Stoffwechselkontrolle unter Vermeidung ausgeprägter Hyper- und Hypoglykämien.

Warum „Typ-3-Diabetes“ irreführend ist

Alzheimer wird gelegentlich als „Typ-3-Diabetes“ bezeichnet. Der Begriff soll auf

Veränderungen der Insulin- und IGF-Signalgebung im Gehirn aufmerksam machen. Er besitzt jedoch mehrere Probleme.

Erstens ist Alzheimer keine anerkannte Diabetesform. Zweitens entwickeln viele Alzheimer-Patienten keinen Diabetes, und viele Menschen mit Typ-2-Diabetes entwickeln keine Alzheimer-Demenz. Drittens umfasst Alzheimer Amyloid-, Tau-, Immun-, Gefäß-, genetische und proteostatische Prozesse, die nicht auf Insulinresistenz reduziert werden können.

Präziser ist daher die Aussage, dass eine gestörte zerebrale Insulinsignalgebung bei einem Teil der Patienten einen wichtigen Krankheitsverstärker darstellen kann.^[274]

Zentrale und periphere Insulinresistenz

Periphere und zerebrale Insulinresistenz sind miteinander verbunden, aber nicht identisch. Ein Mensch kann im Muskel und in der Leber insulinresistent sein, ohne dass jede Hirnregion dasselbe Ausmaß an Signalstörung zeigt. Umgekehrt können lokale neurodegenerative Prozesse Insulinrezeptoren im Gehirn beeinträchtigen, obwohl die peripheren Blutzuckerwerte noch unauffällig sind.

Die Blut-Hirn-Schranke beeinflusst zusätzlich, wie viel zirkulierendes Insulin das Gehirn erreicht. Adipositas und chronische Hyperinsulinämie können den Insulintransport verändern. Eine hohe Insulinkonzentration im Blut bedeutet deshalb nicht automatisch ein starkes Insulinsignal im Gehirn.

APOE4 und Insulinsignale

APOE4 beeinflusst Lipidtransport, Blut-Hirn-Schranke, Mitochondrien und Amyloid-Clearance. Experimentelle und klinische Studien deuten darauf hin, dass APOE4 auch die Insulinantwort und den therapeutischen Effekt insulinbezogener Interventionen verändern kann.

Einige frühere Studien mit intranasalem Insulin berichteten unterschiedliche Reaktionen je nach APOE-Genotyp. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht in allen Untersuchungen konsistent. APOE4 darf deshalb gegenwärtig nicht als alleiniger Entscheidungsmarker für eine Insulintherapie verwendet werden.

Intranasales Insulin

Intranasales Insulin soll über olfaktorische und trigeminale Transportwege direkt in Richtung Zentralnervensystem gelangen und dabei den systemischen Blutzucker möglichst wenig beeinflussen. Kleine frühe Studien zeigten teilweise günstige Effekte auf Gedächtnis oder Biomarker.

In einer größeren randomisierten multizentrischen Studie mit Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Alzheimer-Demenz zeigte die primäre Intention-to-treat-Analyse über zwölf Monate jedoch keinen signifikanten kognitiven oder funktionellen Vorteil. Probleme mit unterschiedlichen Applikationsgeräten erschwerten die Interpretation. ^[275]

Intranasales Insulin bleibt damit ein Forschungsansatz. Es ist keine etablierte leitliniengerechte Alzheimer-Therapie und sollte nicht durch selbst hergestellte Nasalsprays oder die intranasale Anwendung injizierbarer Insulinpräparate ersetzt werden.

Metformin

Metformin verbessert bei Typ-2-Diabetes vor allem die hepatische Insulinsensitivität und beeinflusst AMPK sowie mitochondriale Signalwege. Beobachtungsstudien zur Demenz zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Einige finden ein geringeres Risiko, andere keinen klaren Zusammenhang oder mögliche Nachteile in bestimmten Gruppen.

Eine kleine randomisierte Pilotstudie bei Menschen mit amnestischer leichter kognitiver Störung fand Hinweise auf Verbesserungen einzelner Gedächtnisparameter, war jedoch nicht ausreichend, um eine Alzheimer-Prävention oder -Therapie zu belegen. ^[276]

Zusätzlich kann eine langfristige Metformintherapie einen Vitamin-B₁₂-Mangel begünstigen. Da Vitamin-B₁₂-Mangel selbst neurologische und kognitive Symptome verursachen kann, sollte der Status bei Risikopatienten kontrolliert werden.

Metformin soll bei Diabetes nach diabetologischen und internistischen Kriterien eingesetzt werden, nicht allein aufgrund einer vermuteten Alzheimer-Schutzwirkung.

GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten verbessern bei Typ-2-Diabetes und Adipositas Stoffwechselkontrolle und können kardiovaskuläre Risiken senken. GLP-1-Rezeptoren finden sich auch im Nervensystem. Präklinische Modelle zeigen Einflüsse auf Insulinsignale, Entzündung, Synapsen und mitochondriale Funktionen.

In der randomisierten ELAD-Studie bei Menschen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung ohne Diabetes erreichte Liraglutid den primären Endpunkt einer Veränderung des zerebralen Glukosestoffwechsels nicht. Einige sekundäre strukturelle und kognitive Endpunkte lieferten Signale, die weitere Forschung rechtfertigen, aber keinen gesicherten klinischen Nutzen belegen.^[277]

GLP-1-Rezeptoragonisten sind deshalb nicht allein zur Behandlung von Alzheimer zugelassen. Bei bestehendem Diabetes oder Adipositas können sie aus metabolischen und kardiovaskulären Gründen sinnvoll sein; eine mögliche zusätzliche neuroprotektive Wirkung bleibt Gegenstand klinischer Forschung.

Pioglitazon und PPAR γ

Thiazolidindione wie Pioglitazon aktivieren PPAR γ und verbessern die periphere Insulinsensitivität. Frühere Studien und Tiermodelle weckten Hoffnungen auf eine Wirkung gegen Neuroinflammation und Amyloid.

Große klinische Programme konnten jedoch keinen überzeugenden Nutzen zur Alzheimer-Prävention oder Behandlung etablieren. Zudem bestehen Risiken wie Flüssigkeitsretention, Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Frakturen. Pioglitazon ist daher keine allgemeine Alzheimer-Therapie.

Intensive Blutzuckersenkung

Aus dem Zusammenhang zwischen Diabetes und Demenz folgt nicht, dass eine besonders aggressive Blutzuckersenkung das Gehirn schützt. In großen Diabetesstudien konnte eine sehr intensive Glukosekontrolle keinen zuverlässigen kognitiven Vorteil zeigen und erhöhte teilweise die Hypoglykämiegefahr.

Der klinisch sinnvolle Ansatz besteht in einer langfristig stabilen, individualisierten Kontrolle von Blutzucker, Blutdruck, Lipiden und Gewicht. Besonders bei älteren oder kognitiv beeinträchtigten Menschen müssen Therapiepläne einfach, sicher und

hypoglykämiearm sein.

Bewegung als Insulinsensitizer

Regelmäßige körperliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität in Muskel und Leber, reduziert viszerales Fett, senkt Entzündungsmarker und verbessert Gefäßfunktion. Im Gehirn beeinflusst Bewegung BDNF, synaptische Plastizität, Durchblutung und mitochondriale Biogenese.

Diese breite Wirkung macht Bewegung zu einer der klinisch relevantesten Maßnahmen bei metabolischem und kognitivem Risiko. Sie wirkt nicht über einen einzelnen Rezeptor, sondern gleichzeitig auf Insulin, Gefäße, Schlaf, Stimmung und Muskelgesundheit.

Ein geeignetes Programm kombiniert nach Möglichkeit Ausdauer-, Kraft-, Gleichgewichts- und Alltagsbewegung und wird an Herz-Kreislauf-Status, Sturzrisiko und körperliche Leistungsfähigkeit angepasst.

Ernährung und metabolische Stabilität

Eine mediterran geprägte Ernährung mit Gemüse, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten, Nüssen, Fisch und überwiegend ungesättigten Fetten steht in Beobachtungs- und Interventionsstudien mit günstigen kardiometabolischen und teilweise kognitiven Ergebnissen in Verbindung.

Wichtig ist weniger die vollständige Vermeidung einzelner Kohlenhydrate als die langfristige Qualität der Ernährung. Stark verarbeitete Lebensmittel, dauerhaft hohe Energiedichte, geringe Ballaststoffzufuhr und übermäßige Zuckeraufnahme können Adipositas und Insulinresistenz begünstigen.

Bei älteren Menschen darf eine Stoffwechselintervention jedoch nicht zu Unterernährung, ungewolltem Gewichtsverlust oder Muskelabbau führen. Proteinversorgung, Muskelmasse und körperliche Funktionsfähigkeit sind für die kognitive Prognose ebenfalls relevant.

Schlaf und Insulinantwort

Schlafmangel und zirkadiane Störungen können bereits nach kurzer Zeit die periphere Insulinsensitivität verschlechtern. Obstruktive Schlafapnoe verbindet

Schlaffragmentierung, Hypoxie, Blutdruckspitzen und Stoffwechselbelastung.

Da Schlaf zugleich Amyloid-, Tau-, Gefäß- und glymphatische Prozesse beeinflusst, stellt die Behandlung relevanter Schlafstörungen einen wichtigen multimodalen Ansatz dar.

Laborwerte und klinische Einordnung

Nüchtern glukose, HbA_{1c}, Nüchterninsulin, Lipide, Blutdruck und Taillenumfang können ein peripheres metabolisches Risiko erfassen. Sie messen jedoch keine zerebrale Insulinresistenz.

Berechnungen wie HOMA-IR sind für populationsbezogene und metabolische Fragestellungen hilfreich, erlauben aber keine direkte Aussage über den Insulinstatus im Hippocampus oder Cortex. Auch ein normaler HbA_{1c}-Wert schließt lokale Störungen der neuronalen Insulinsignalgebung nicht aus.

Spezialisierte Verfahren wie FDG-PET, funktionelle Bildgebung oder experimentelle Liquor- und Vesikelmarker werden wissenschaftlich untersucht, sind jedoch keine standardisierten Einzeltests für eine klinische Diagnose „zerebrale Insulinresistenz“.

Therapeutische Konsequenzen

Die Verbindung zwischen Stoffwechsel und Alzheimer ist biologisch gut begründet. Dennoch folgt daraus keine allgemeine Empfehlung, Nichtdiabetiker mit Insulin, Metformin oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu behandeln.

Derzeit gesichert und praktisch relevant sind:

- Diagnostik und leitliniengerechte Behandlung eines Diabetes,
- Vermeidung schwerer Hypoglykämien,
- Kontrolle von Blutdruck und Lipiden,
- regelmäßige körperliche Aktivität,
- Erhalt von Muskelmasse und gesundem Körpergewicht,
- Behandlung von Schlafapnoe und anderen Schlafstörungen,
- Überprüfung kognitiv relevanter Mangelzustände und Medikamente.

Diese Maßnahmen behandeln nicht automatisch die Alzheimer-Pathologie. Sie reduzieren jedoch vaskuläre und metabolische Belastungen, die den kognitiven

Abbau verstärken können.

Ein Signalnetzwerk statt einer Einzelerkrankung

Zerebrale Insulinresistenz verbindet mehrere zentrale Alzheimer-Mechanismen. Eine verminderte PI3K-Akt-Aktivität kann GSK-3 β enthemmen und Tau-Phosphorylierung begünstigen. mTOR-Fehlregulation kann Autophagie und Proteostase beeinträchtigen. Hyperinsulinämie und IDE können die Amyloid-Clearance beeinflussen. AGE-RAGE-Signale verstärken Gefäßschäden und Entzündung.

Gleichzeitig können Amyloid, Tau, Neuroinflammation und mitochondriale Dysfunktion die Insulinantwort weiter verschlechtern. Es entsteht ein Rückkopplungskreis, in dem metabolische und neurodegenerative Prozesse einander verstärken.

Die zentrale Erkenntnis lautet deshalb: Alzheimer ist kein Diabetes des Gehirns, doch Insulinsignalgebung und metabolische Gesundheit können bei einem Teil der Patienten wichtige Krankheitsmodulatoren sein.

Im nächsten Abschnitt werden Lipidstoffwechsel, Cholesterin, APOE, Lipidtröpfchen und Ferroptose vertieft. Dabei geht es um die Frage, wie oxidierte Membranlipide, Eisen und gestörte Fettverarbeitung Nervenzellen und Mikroglia belasten.

Literatur

[267] Kellar D, Craft S. *Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches*. Lancet Neurology. 2020;19(9):758–766.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)

PubMed: [PMID 32822616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822616/) ↵

[268] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL et al. *Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums*. Nature Reviews Neurology. 2018;14(3):168–181.

DOI: [10.1038/nrneurol.2017.185](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185)

PubMed: [PMID 29377010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377010/) ↵

[269] Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. *Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes*. Journal of Pathology.

2011;225(1):54–62.

DOI: [10.1002/path.2912](https://doi.org/10.1002/path.2912)

PubMed: [PMID 21598254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598254/)

[Volltext ↵](#)

[270] Talbot K, Wang HY, Kazi H et al. *Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline.* Journal of Clinical Investigation.

2012;122(4):1316–1338.

DOI: [10.1172/JCI59903](https://doi.org/10.1172/JCI59903)

PubMed: [PMID 22476197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22476197/) ↵

[271] Lauretti E, Dincer O, Praticò D. *Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease.* Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research. 2020;1867(5):118664.

DOI: [10.1016/j.bbamcr.2020.118664](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664)

PubMed: [PMID 31972227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972227/) ↵

[272] Perluigi M, Di Domenico F, Butterfield DA. *mTOR signaling in aging and neurodegeneration: At the crossroad between metabolism dysfunction and impairment of autophagy.* Neurobiology of Disease. 2015;84:39–49.

DOI: [10.1016/j.nbd.2015.03.014](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.03.014)

PubMed: [PMID 25796566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796566/) ↵

[273] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review.* Lancet Neurology. 2006;5(1):64–74.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)

PubMed: [PMID 16361024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361024/) ↵

[274] de la Monte SM, Wands JR. *Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed.* Journal of Diabetes Science and Technology. 2008;2(6):1101–1113.

DOI: [10.1177/193229680800200619](https://doi.org/10.1177/193229680800200619)

PubMed: [PMID 19885299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19885299/)

Kellar D, Craft S. *Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders.* Lancet Neurology. 2020;19(9):758–766.

DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3) ↵

[275] Craft S, Raman R, Chow TW et al. *Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurology. 2020;77(9):1099–1109.

DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1840](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840)

PubMed: [PMID 32568367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568367/)

[Originalpublikation ↵](#)

[276] Luchsinger JA, Perez T, Chang H et al. *Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial*. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;51(2):501–514.

DOI: [10.3233/JAD-150493](https://doi.org/10.3233/JAD-150493)

PubMed: [PMID 26890736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26890736/) ↵

[277] Edison P, Femminella GD, Ritchie C et al. *Liraglutide in mild to moderate Alzheimer's disease*. Nature Medicine. 2025/2026; ELAD, randomisierte placebokontrollierte Phase-2b-Studie.

DOI: [10.1038/s41591-025-04106-7](https://doi.org/10.1038/s41591-025-04106-7)

PubMed: [PMID 41326666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41326666/)

[Originalpublikation ↵](#)

Lipidstoffwechsel, Cholesterin und APOE – Wie Fetttransport, Membranen und Lipidstörungen die Alzheimer-Pathologie beeinflussen

Einleitung – Das Gehirn als lipidreiches Organ

Obwohl das Gehirn nur etwa zwei Prozent der Körpermasse ausmacht, enthält es rund ein Viertel des gesamten körpereigenen Cholesterins. Lipide sind keine bloßen Energiespeicher, sondern unverzichtbare Struktur- und Signalmoleküle. Sie bilden Zellmembranen, ermöglichen die elektrische Isolation von Axonen durch Myelin, steuern Synapsenbildung und beeinflussen die Funktion zahlreicher Rezeptoren.

Diese besondere Lipidabhängigkeit macht das Gehirn gleichzeitig empfindlich gegenüber Störungen des Fettstoffwechsels. Nervenzellen besitzen eine sehr begrenzte Fähigkeit zur Erneuerung ihrer Membranbestandteile. Deshalb müssen Lipide innerhalb des Gehirns präzise hergestellt, transportiert, recycelt und entfernt werden.

Bei der Alzheimer-Krankheit sind zahlreiche dieser Prozesse verändert. Betroffen sind unter anderem der Cholesterintransport zwischen Astrozyten und Neuronen, die Zusammensetzung neuronaler Membranen, die Funktion von Mikroglia, die Amyloidverarbeitung und die Reaktion auf oxidativen Stress.

Eine zentrale Rolle spielt dabei das Apolipoprotein E (**APOE**). Die genetische Variante APOE4 ist der wichtigste bekannte genetische Risikofaktor für die häufige sporadische Alzheimer-Erkrankung. Sie erhöht jedoch nicht zwangsläufig das Erkrankungsrisiko, sondern verändert Wahrscheinlichkeiten und biologische Prozesse.

Die moderne Sicht betrachtet Alzheimer deshalb zunehmend nicht nur als Proteinablagerungserkrankung, sondern auch als Störung der Lipidhomöostase.

Cholesterin – lebenswichtig und streng reguliert

Cholesterin besitzt im Gehirn mehrere essenzielle Funktionen. Es stabilisiert Zellmembranen, beeinflusst deren Beweglichkeit und ist Bestandteil lipidreicher Mikrodomänen, sogenannter „Lipid Rafts“. Diese Bereiche organisieren Rezeptoren, Enzyme und Signalproteine innerhalb der Zellmembran.

Besonders an Synapsen ist Cholesterin entscheidend. Die Bildung neuer synaptischer Verbindungen, die Freisetzung von Neurotransmittern und die Anpassungsfähigkeit neuronaler Netzwerke benötigen eine exakt abgestimmte Lipidzusammensetzung.

Im Gegensatz zu peripheren Organen kann das Gehirn Cholesterin jedoch kaum aus dem Blut aufnehmen. Die Blut-Hirn-Schranke verhindert den freien Austausch großer Lipoproteine wie LDL zwischen Blut und Gehirn. Das zentrale Nervensystem besitzt daher ein weitgehend eigenes Cholesterinsystem.

Dieses System basiert auf der lokalen Synthese in Astrozyten und Oligodendrozyten sowie dem kontrollierten Transport zwischen verschiedenen Zelltypen.

Die Rolle der Astrozyten im Lipidtransport

Astrozyten sind zentrale Versorger der Nervenzellen. Sie produzieren Cholesterin und andere Lipide und geben sie über Lipoproteinpartikel an Neuronen weiter. Als Transportprotein dient vor allem APOE.

APOE verbindet Lipide mit Rezeptoren der LDL-Rezeptorfamilie, darunter LDL-Rezeptor (LDLR), LRP1 und VLDLR. Dadurch können Nervenzellen Lipidbestandteile aufnehmen und für Membranaufbau, Reparatur und synaptische Anpassung nutzen.

Die Qualität dieses Transports hängt nicht nur von der Menge des vorhandenen APOE ab, sondern von dessen Struktur, Lipidbeladung, Rezeptorinteraktion und zellulärem Umfeld.

Genau an diesem Punkt unterscheidet sich APOE4 biologisch von APOE2 und APOE3.

APOE – drei häufige Varianten mit unterschiedlicher Wirkung

Das APOE-Gen besitzt drei häufige Allele:

- **APOE ϵ 2**
- **APOE ϵ 3**
- **APOE ϵ 4**

APOE3 ist die häufigste Variante und gilt hinsichtlich Alzheimer-Risiko als neutraler Referenztyp. APOE2 ist seltener und wirkt in vielen Studien eher schützend gegenüber Alzheimer, kann jedoch das Risiko bestimmter Lipidstoffwechselstörungen und der zerebralen Amyloidangiopathie beeinflussen.

APOE4 dagegen erhöht das Risiko für eine spät beginnende Alzheimer-Erkrankung dosisabhängig:

- Eine APOE4-Kopie erhöht das Risiko gegenüber Nichtträgern.
- Zwei APOE4-Kopien erhöhen das Risiko deutlich stärker.

Dabei ist APOE4 kein Schicksalsgen. Viele APOE4-Träger erkranken nicht, und ein erheblicher Anteil von Alzheimer-Patienten besitzt keine APOE4-Variante.

APOE4 verändert vielmehr mehrere biologische Systeme gleichzeitig:

- Amyloid- β -Produktion und -Abtransport,
- Lipidtransport zwischen Astrozyten und Neuronen,
- Mikrogliafunktion,
- Blut-Hirn-Schranken-Stabilität,
- Entzündungsregulation,

- Synapsengesundheit.

APOE4 und Amyloid-β – mehr als reine Ablagerung

Die klassische Verbindung zwischen APOE4 und Alzheimer entstand durch die Beobachtung, dass APOE4-Träger häufiger und früher Amyloid-β-Ablagerungen entwickeln.

APOE bindet Amyloid-β und beeinflusst dessen Aggregation, Transport und Entfernung. APOE4 besitzt dabei andere Eigenschaften als APOE3. Es fördert in mehreren Modellen die Bildung fibrillärer Amyloidstrukturen und reduziert teilweise die effiziente Clearance über die Blut-Hirn-Schranke und Mikroglia.

Die Wirkung hängt jedoch stark vom Zelltyp ab. Astrozyten, Mikroglia, Endothelzellen und Neuronen verwenden APOE in unterschiedlichen Kontexten. Deshalb gibt es nicht den einen APOE4-Mechanismus.

APOE4 verändert die Lipidbeladung

APOE-Moleküle sind nicht funktionsfähig ohne Lipide. Die Lipidbeladung beeinflusst ihre Stabilität, Rezeptorbindung und biologische Wirkung.

Ein wichtiger Regulator ist der ATP-bindende Transporter **ABCA1**. Er überträgt Cholesterin und Phospholipide auf APOE und erzeugt dadurch sogenannte HDL-ähnliche Lipoproteinpartikel im Gehirn.

Wenn APOE ausreichend lipidiert ist, kann es effizienter zwischen Zellen transportiert werden. Eine unzureichende Lipidierung verändert dagegen Struktur und Funktion des Proteins.

Studien zeigen, dass APOE4 häufiger in einer weniger stabilen, weniger lipidierten Form vorliegen kann. Dadurch können Transport, Rezeptorbindung und Abbauprozesse beeinträchtigt werden.^[278]

ABCA1 – der Lipidregulator des Gehirns

ABCA1 gehört zur Familie der ATP-bindenden Kassettentransporter. Das Protein transportiert Cholesterin und Phospholipide aus Zellmembranen heraus und ermöglicht deren Übertragung auf Apolipoproteine.

Im Gehirn beeinflusst ABCA1 insbesondere die Eigenschaften von APOE-Partikeln. Tiermodelle zeigen, dass ein Verlust von ABCA1 zu schlechter lipidierter APOE und veränderten Amyloidprozessen führt.

Umgekehrt konnten experimentelle ABCA1-Aktivierungen die APOE-Lipidierung verbessern und teilweise Amyloidbelastungen reduzieren.

Diese Ergebnisse machten ABCA1 zu einem wichtigen therapeutischen Forschungsziel. Allerdings zeigte sich später, dass eine reine Erhöhung von APOE-Menge oder Lipidierung nicht automatisch eine Verbesserung aller Alzheimer-Prozesse bewirkt.

Warum Cholesterin im Gehirn anders bewertet werden muss als im Blut

Ein häufiger Denkfehler besteht darin, den Blut-Cholesterinspiegel direkt auf das Gehirn zu übertragen. Ein hoher LDL-Wert im Blut bedeutet nicht automatisch einen hohen Cholesteringehalt im Gehirn.

Die Blut-Hirn-Schranke trennt beide Systeme weitgehend voneinander. Dennoch können periphere Fettstoffwechselstörungen indirekt wirken:

- durch Gefäßschäden,
- durch Entzündung,
- durch veränderte Insulinsensitivität,
- durch Beeinflussung der Blut-Hirn-Schranke.

Die Beziehung zwischen Herz-Kreislauf-Gesundheit und Demenzrisiko entsteht daher wahrscheinlich weniger durch ein einfaches „zu viel Cholesterin im Gehirn“, sondern durch komplexe Wechselwirkungen zwischen Gefäßen, Immunität und Stoffwechsel.

Zwischenfazit

Lipidstoffwechsel ist kein Nebenschauplatz der Alzheimer-Erkrankung. Er bildet eine zentrale Schnittstelle zwischen Genetik, Amyloid, Synapsenfunktion, Gefäßgesundheit und Immunregulation.

APOE4 ist deshalb nicht einfach ein „Amyloid-Gen“, sondern ein Regulationsfaktor eines gesamten biologischen Netzwerks. Die wichtigste Erkenntnis der modernen

Forschung lautet: Alzheimer entsteht nicht durch eine einzelne Störung, sondern durch das Zusammenwirken mehrerer Systeme, die ihre gegenseitige Fehlfunktion verstärken.

Im nächsten Teil werden vertieft:

- APOE4 und Mikroglia („Disease-associated microglia“),
- Lipidtröpfchen in Immunzellen,
- Cholesterin und APP-Prozessierung,
- Ferroptose und Lipidperoxidation,
- Statine und Alzheimer-Risiko – was ist gesichert?
- therapeutische Ansätze: ABCA1, LXR, APOE-Modulation.

Literatur

[278] Verghese PB, Castellano JM, Garai K et al. *Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders*. Nature Reviews Neurology. 2011;7:275–284.

DOI: [10.1038/nrneurol.2011.35](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.35)

PubMed: [PMID 21487406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487406/) ↵

[279] Holtzman DM, Herz J, Bu G. *Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2:a006312.

DOI: [10.1101/cshperspect.a006312](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006312)

PubMed: [PMID 22393530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393530/) ↵

[280] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science. 1993;261:921–923.

DOI: [10.1126/science.8346443](https://doi.org/10.1126/science.8346443)

PubMed: [PMID 8346443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346443/) ↵

APOE4 und Mikroglia – wenn die Immunzellen des Gehirns ihren Stoffwechsel verändern

Mikroglia sind die ortsansässigen Immunzellen des zentralen Nervensystems. Sie überwachen kontinuierlich ihre Umgebung, beseitigen Zellreste, kontrollieren Synapsen und reagieren auf Verletzungen oder Krankheitssignale. Lange wurden sie

bei Alzheimer hauptsächlich als „Entzündungszellen“ betrachtet. Heute weiß man, dass ihre Funktion wesentlich komplexer ist: Mikroglia müssen zwischen Schutz, Reparatur und schädlicher chronischer Aktivierung ausbalancieren.

APOE ist eines der wichtigsten Stoffwechsel- und Immunregulationssignale für Mikroglia. Besonders APOE4 verändert den Zustand dieser Zellen erheblich. Moderne Einzelzell-RNA-Sequenzierungen haben gezeigt, dass Mikroglia im Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen unterschiedliche Aktivierungszustände annehmen können. Eine davon wird häufig als **disease-associated microglia** (DAM) bezeichnet. ^[281]

DAM-Mikroglia zeigen Veränderungen in Genprogrammen für:

- Lipidaufnahme und Lipidabbau,
- Phagozytose,
- lysosomale Funktion,
- Entzündungsregulation,
- Stressantwort.

Ein wichtiger Regulator dieses Übergangs ist der Transkriptionsfaktor TREM2. Mutationen in TREM2 erhöhen das Risiko für Alzheimer deutlich, wenn auch wesentlich seltener als APOE4. TREM2 und APOE wirken funktionell zusammen: Beide steuern, wie Mikroglia mit Lipiden, Zelltrümmern und Amyloid umgehen.

TREM2, APOE und die Mikroglia-Antwort

TREM2 befindet sich auf der Oberfläche von Mikroglia und erkennt verschiedene Lipid- und Zellschadenssignale. Wird TREM2 aktiviert, verändert sich der Stoffwechsel der Mikroglia und sie wechseln in einen Zustand, der besser an die Beseitigung von Zelltrümmern angepasst ist.

In Alzheimer-Modellen ist die TREM2-APOE-Achse entscheidend für den Übergang von einem eher homeostatischen Mikroglia-Zustand zu einem krankheitsassoziierten Zustand. Ohne funktionierende TREM2-Signale können Mikroglia Amyloidablagerungen schlechter umgeben und entfernen.

Interessanterweise ist die DAM-Aktivierung nicht grundsätzlich schädlich. Eine frühe Aktivierung kann protektiv sein, weil sie die Beseitigung von Amyloid und beschädigten Zellbestandteilen unterstützt. Bei chronischer Aktivierung können

jedoch Entzündung, oxidativer Stress und Gewebeschäden überwiegen.

APOE4 verändert die Immunantwort

APOE4 beeinflusst Mikroglia nicht nur über Amyloid. Es verändert direkt deren Lipidstoffwechsel und Entzündungsprofil.

Mikroglia benötigen große Mengen an Lipiden, wenn sie Myelinreste, beschädigte Membranen oder Proteinaggregate aufnehmen. Diese aufgenommenen Fette müssen verarbeitet und wieder aus der Zelle transportiert werden.

Bei APOE4 scheint dieser Recyclingprozess weniger effizient zu funktionieren. Dadurch können sich Cholesterinester und Lipidtröpfchen innerhalb der Mikroglia anreichern.

Eine solche metabolische Überlastung kann die Zellen in einen dysfunktionalen Zustand versetzen: Sie nehmen weiterhin Material auf, können es aber schlechter abbauen oder weitertransportieren.

Lipidtröpfchen – Fettlager oder Krankheitssignal?

Lipidtröpfchen sind intrazelluläre Speicherstrukturen, die aus einem Kern neutraler Lipide wie Cholesterinestern und Triglyceriden bestehen, umgeben von einer Phospholipidmembran.

Früher wurden Lipidtröpfchen überwiegend als passive Energiespeicher betrachtet. Heute gelten sie als aktive Regulationsorganellen. Sie kontrollieren Lipidverfügbarkeit, schützen vor toxischen freien Fettsäuren und beeinflussen Entzündung und Zellstress.

In alternden Gehirnen und bei neurodegenerativen Erkrankungen können Lipidtröpfchen jedoch übermäßig zunehmen. Besonders in Mikroglia können sie ein Zeichen dafür sein, dass die Verarbeitung aufgenommener Lipide überfordert ist.

APOE4 und Lipidtröpfchen in Mikroglia

Eine wichtige Studie zeigte, dass APOE4 die Bildung von Lipidtröpfchen in Mikroglia fördert. Die betroffenen Zellen zeigten eine verminderte Fähigkeit, Lipide effizient zu verarbeiten, und eine erhöhte Produktion entzündlicher Signale. ^[282]

Mechanistisch wird vermutet, dass APOE4:

- den Cholesterinexport verändert,
- die lysosomale Verarbeitung beeinträchtigt,
- oxidativen Lipidstress erhöht,
- die Kommunikation zwischen Mikroglia und Neuronen verändert.

Dieser Mechanismus verbindet Genetik, Lipidstoffwechsel und Neuroinflammation unmittelbar miteinander.

Cholesterinexport und ABCA1

Eine zentrale Aufgabe von ABCA1 besteht darin, überschüssiges Cholesterin aus Zellen herauszutransportieren und auf APOE-Partikel zu übertragen.

Dieser Prozess schützt Zellen vor einer Überladung mit freien Cholesterinmolekülen. Freies Cholesterin kann Membranen destabilisieren und Entzündungswege aktivieren.

In Mikroglia ist ABCA1 besonders wichtig, weil diese Zellen große Mengen lipidreichen Materials aufnehmen.

Wenn ABCA1 nicht ausreichend funktioniert, entsteht ein Ungleichgewicht:

- mehr intrazelluläres Cholesterin,
- schlechtere APOE-Lipidierung,
- veränderte Amyloid-Clearance,
- verstärkte Entzündungsantwort.

LXR – der zentrale Lipidsensor

Die Expression von ABCA1 wird wesentlich durch die nukleären Rezeptoren **LXR α** und **LXR β** reguliert.

LXR erkennt oxysterolhaltige Cholesterinabbauprodukte und aktiviert Gene, die überschüssiges Cholesterin aus Zellen entfernen.

Experimentelle Aktivierung von LXR verbessert in Alzheimer-Modellen:

- APOE-Lipidierung,

- Cholesterinexport,
- teilweise Amyloid-Clearance.

Das machte LXR zu einem attraktiven therapeutischen Ziel. Die Herausforderung besteht jedoch darin, dass eine starke systemische LXR-Aktivierung die Fettproduktion in der Leber steigern kann und dadurch ungünstige metabolische Nebenwirkungen verursacht.

Cholesterin und APP-Verarbeitung

Die Amyloid- β -Produktion hängt davon ab, wie das Amyloid-Vorläuferprotein APP innerhalb verschiedener Zellmembrankompartimente verarbeitet wird.

Die β - und γ -Sekretasen, die Amyloid- β erzeugen, befinden sich bevorzugt in bestimmten Membranbereichen mit hoher Lipidkonzentration.

Veränderungen der Membranlipide können deshalb beeinflussen:

- die Position von APP innerhalb der Membran,
- den Kontakt mit Sekretasen,
- die Menge produzierten Amyloid- β .

Cholesterinreiche Membrandomänen („Lipid Rafts“) wurden deshalb intensiv als mögliche Schaltstellen der Amyloidproduktion untersucht.

Allerdings ist die Beziehung nicht einfach: Cholesterin ist für normale neuronale Funktion unverzichtbar. Eine globale Cholesterinsenkung im Gehirn wäre nicht automatisch schützend.

Oxysterole – oxidiertes Cholesterin als Signalstoff

Cholesterin wird im Gehirn unter anderem durch Oxidation zu Oxysterolen abgebaut. Besonders wichtig ist 24S-Hydroxycholesterin (24-OHC), das von Neuronen gebildet wird.

24-OHC ermöglicht den Abtransport überschüssigen Cholesterins über die Blut-Hirn-Schranke und aktiviert LXR-Signalwege.

Bei Alzheimer verändern sich die Konzentrationen verschiedener Oxysterole. Einige wirken entzündungsfördernd, andere können als Anpassungssignale dienen.

Auch hier gilt: Nicht jedes erhöhte Molekül ist automatisch schädlich. Entscheidend ist das Gleichgewicht zwischen Produktion, Transport und Abbau.

Ferroptose – der eisenabhängige Zelltod

Eine der jüngeren Erweiterungen des Alzheimer-Modells ist die Bedeutung der **Ferroptose**.

Ferroptose ist eine besondere Form regulierten Zelltods, die durch Eisenabhängigkeit und Lipidperoxidation gekennzeichnet ist. Sie unterscheidet sich von Apoptose, Nekrose oder Autophagie.

Zentrale Merkmale sind:

- Ansammlung oxidierter mehrfach ungesättigter Fettsäuren,
- Störung des Glutathion-GPX4-Systems,
- Eisenüberschuss,
- Membranschädigung durch Lipidradikale.

Eisen im Alzheimer-Gehirn

Eisen ist für Nervenzellen lebensnotwendig. Es wird benötigt für:

- Mitochondrienfunktion,
- Neurotransmittersynthese,
- Myelinbildung.

Freies Eisen kann jedoch über die Fenton-Reaktion die Bildung hochreaktiver Hydroxylradikale fördern.

In Alzheimer-Gehirnen wurden erhöhte Eisenkonzentrationen insbesondere in Amyloidplaques und bestimmten kortikalen Regionen beschrieben.

Ob Eisenablagerungen Ursache, Folge oder Verstärker der Erkrankung sind, ist Gegenstand intensiver Forschung.

Lipidperoxidation und Ferroptose

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Zellmembranen sind besonders anfällig für oxidative Angriffe. Werden sie durch freie Radikale oxidiert, entstehen

Lipidperoxide.

Das Enzym Glutathionperoxidase 4 (GPX4) schützt normalerweise vor dieser Kettenreaktion, indem es Lipidperoxide reduziert.

Wenn Glutathion fehlt oder GPX4 nicht ausreichend funktioniert, kann sich die Lipidoxidation selbst verstärken und schließlich die Zellmembran zerstören.

Ferroptose und Alzheimer-Pathologie

Mehrere Alzheimer-relevante Prozesse fördern Bedingungen, die Ferroptose begünstigen:

- Amyloid- β erhöht oxidativen Stress.
- Tau verändert den Zelltransport.
- Mitochondrien produzieren mehr reaktive Sauerstoffspezies.
- Mikroglia verändern Eisen- und Lipidverarbeitung.

Tier- und Zellmodelle zeigen, dass Ferroptose-Hemmer neuronale Schäden reduzieren können. Ob Ferroptose beim Menschen ein therapeutisch zugänglicher Hauptmechanismus ist, bleibt jedoch offen.

Ferroptose, APOE4 und Lipidstoffwechsel

APOE4 könnte über mehrere Wege die Anfälligkeit für ferroptotischen Stress erhöhen:

- veränderte Lipidzusammensetzung der Zellmembranen,
- reduzierte antioxidative Reserve,
- veränderte Mikrogliafunktion,
- gestörter Cholesterintransport.

Damit entsteht eine Verbindung zwischen genetischem Risiko, Lipidstoffwechsel und oxidativem Nervenzellstress.

Therapeutische Forschung: Lipide als Zielstruktur

Die Erkenntnisse haben zahlreiche Therapieansätze inspiriert:

- Verbesserung der APOE-Lipidierung durch ABCA1-Aktivierung,

- LXR-Modulation,
- Beeinflussung von Mikroglia-Stoffwechselwegen,
- Schutz vor Lipidperoxidation,
- Regulation des Eisenhaushalts.

Bis heute hat jedoch keine dieser Strategien eine zugelassene krankheitsmodifizierende Alzheimer-Therapie hervorgebracht.

Wissenschaftliche Einordnung

Die moderne Alzheimer-Forschung betrachtet APOE4 zunehmend als einen Regulator eines gesamten Zellmilieus: Lipide, Immunantwort, Amyloid-Clearance, Blut-Hirn-Schranke und mitochondriale Belastbarkeit sind miteinander verbunden.

Besonders wichtig ist die Erkenntnis, dass Fettstoffwechsel nicht einfach „zu viel“ oder „zu wenig“ bedeutet. Entscheidend ist die richtige Verteilung, Transportform und zelluläre Verarbeitung.

Das Gehirn benötigt Cholesterin – aber es benötigt kontrollierten Cholesterinfluss.

Im nächsten Abschnitt folgt: **„Blut-Hirn-Schranke und Gefäßalterung – Wenn die Schutzbarriere des Gehirns durchlässig wird“.**

Literatur

[281] Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A et al. *A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease*. Cell. 2017;169(7):1276–1290.
DOI: [10.1016/j.cell.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018)
PubMed: [PMID 28602351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602351/) ↵

[282] Julia TCW et al. *Cholesterol and lipid metabolism in microglia in Alzheimer's disease*. Nature Neuroscience. 2022.
DOI: [10.1038/s41593-022-01056-4](https://doi.org/10.1038/s41593-022-01056-4) ↵

Statine und Alzheimer – zwischen Gefäßschutz, Gehirnstoffwechsel und wissenschaftlicher Kontroverse

Kaum ein Bereich der Alzheimer-Forschung wurde so kontrovers diskutiert wie die Frage, ob Cholesterinsenker – insbesondere Statine – das Risiko einer Demenz

beeinflussen können. Die Diskussion entstand aus einer biologischen Plausibilität: Cholesterin beeinflusst Gefäße, Entzündung, Membranorganisation und möglicherweise Amyloidverarbeitung.

Gleichzeitig zeigen klinische Daten ein komplexeres Bild. Statine sind zweifelsfrei wirksam zur Senkung des kardiovaskulären Risikos. Ob sie darüber hinaus die Entstehung oder den Verlauf der Alzheimer-Krankheit verhindern können, ist dagegen nicht eindeutig belegt.

Die wissenschaftliche Bewertung muss deshalb zwei Ebenen unterscheiden:

- **indirekter Schutz:** weniger Schlaganfälle, bessere Gefäßgesundheit und geringere vaskuläre Belastung des Gehirns;
- **direkter Alzheimer-Effekt:** Einfluss auf Amyloid, Tau, Mikroglia oder neuronale Stoffwechselwege.

Warum Statine überhaupt als Alzheimer-Therapie diskutiert wurden

Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase, ein Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese. Dadurch sinkt insbesondere die hepatische Cholesterinproduktion und anschließend das LDL-Cholesterin im Blut.

Zusätzlich besitzen Statine sogenannte pleiotrope Effekte:

- Verbesserung der endothelialen Funktion,
- Reduktion oxidativen Stresses,
- Modulation entzündlicher Signalwege,
- Einfluss auf Gefäßwandzellen und Immunantwort.

Da Gefäßschäden, Entzündung und oxidativer Stress zentrale Alzheimer-Risikofaktoren sind, entstand die Hypothese, dass Statine auch neuroprotektiv wirken könnten.

Blutcholesterin und Alzheimer-Risiko

Epidemiologische Studien zeigen seit Jahren einen Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren und Demenz. Erhöhte LDL-Werte, Hypertonie, Diabetes und Arteriosklerose erhöhen das Risiko für vaskuläre Schäden und können auch die Alzheimer-Pathologie beeinflussen.

Die Beziehung zwischen LDL und Alzheimer ist jedoch nicht linear. Anders als bei Herzinfarkt und Schlaganfall existiert kein vergleichbarer Schwellenwert, ab dem LDL eindeutig eine Alzheimer-Erkrankung verursacht.

Viele genetische Studien unterstützen eher die Bedeutung von Lipidtransport und Gefäßfunktion als eines einzelnen Blutwertes. Besonders Gene wie APOE, LDLR und CLU beeinflussen sowohl Lipidstoffwechsel als auch Alzheimer-Risiko.

Die Blut-Hirn-Schranke als entscheidender Unterschied

Ein zentraler Punkt der Diskussion ist: Statine senken vor allem peripheres Cholesterin im Blut, nicht direkt das Cholesterin im Gehirn.

Die Blut-Hirn-Schranke verhindert, dass LDL-Partikel einfach aus dem Blut in das Gehirngewebe gelangen. Das Gehirn reguliert seinen Cholesterinhaushalt weitgehend eigenständig.

Daher bedeutet eine LDL-Senkung nicht automatisch:

- weniger Cholesterin in neuronalen Membranen,
- weniger Lipid Rafts,
- weniger Amyloidproduktion.

Mögliche Wirkungen von Statinen auf Alzheimer wären daher eher indirekt oder über spezielle Signalwege zu erklären.

Statine und Amyloid- β

In Zellkulturen und Tiermodellen beeinflussen Cholesterinspiegel die APP-Verarbeitung. Höhere Cholesterinverfügbarkeit in bestimmten Membranbereichen kann die amyloidogene Verarbeitung von APP fördern.

Statine reduzierten in einigen experimentellen Modellen Amyloid- β -Produktion. Die Ergebnisse waren jedoch abhängig von:

- Statintyp,
- Dosis,
- Zellmodell,
- Cholesterinstatus der Zelle.

Ein wichtiger Punkt: Eine pharmakologische Veränderung von Cholesterin in einer Zellkultur entspricht nicht der Situation eines alternden menschlichen Gehirns mit komplexer Zell- und Gefäßstruktur.

Hydrophile und lipophile Statine

Statine unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, Zellmembranen zu passieren.

Lipophile Statine wie:

- Simvastatin,
- Atorvastatin,
- Lovastatin

können leichter Zellmembranen durchdringen und theoretisch stärker auf extrahepatische Gewebe wirken.

Hydrophile Statine wie:

- Pravastatin,
- Rosuvastatin

sind stärker auf hepatische Aufnahme ausgerichtet.

Es wurde deshalb diskutiert, ob lipophile Statine stärkere Gehirneffekte besitzen. Klinisch konnte daraus jedoch kein eindeutiger Vorteil oder Nachteil abgeleitet werden.

Beobachtungsstudien zu Statinen und Demenz

Viele Beobachtungsstudien fanden bei Statinanwendern ein geringeres Demenzrisiko. Solche Ergebnisse können jedoch durch sogenannte Confounding-Effekte beeinflusst sein.

Beispiele:

- Menschen mit besserer medizinischer Versorgung nehmen häufiger Statine.
- Personen mit gesünderem Lebensstil erhalten häufiger leitliniengerechte Prävention.
- Risikofaktoren unterscheiden sich zwischen behandelten und unbehandelten

Gruppen.

Eine statistische Verbindung beweist daher keine direkte Schutzwirkung.

Randomisierte Studien

Randomisierte kontrollierte Studien liefern die stärkste Evidenz für Therapieeffekte. Für Statine konnte bislang kein überzeugender Nachweis erbracht werden, dass sie eine bestehende Alzheimer-Demenz verhindern oder verlangsamen.

Eine Cochrane-Analyse randomisierter Studien kam zu dem Ergebnis, dass Statine bei älteren Menschen mit Demenzrisiko keinen klar nachgewiesenen kognitiven Nutzen zeigen. ^[283]

Das bedeutet nicht, dass Statine für ältere Menschen mit Alzheimer grundsätzlich unnötig sind. Bei bestehender kardiovaskulärer Indikation bleiben sie wichtige Medikamente.

Können Statine kognitive Nebenwirkungen verursachen?

Gelegentliche Berichte über Gedächtnisprobleme unter Statinen führten zu Diskussionen über mögliche neurokognitive Nebenwirkungen.

Die Datenlage zeigt jedoch keinen überzeugenden Nachweis eines häufigen oder dauerhaften kognitiven Schadens durch Statine. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA weist auf seltene, meist reversible Berichte hin.

Bei einzelnen Patienten können subjektive Beschwerden auftreten. In solchen Fällen sollte die Situation individuell bewertet werden, einschließlich:

- anderer Medikamente,
- Schlafqualität,
- Vitamin-B12-Status,
- Schilddrüsenfunktion,
- Depression oder Stressbelastung.

Statine bei APOE4-Trägern

Da APOE4 sowohl Lipidstoffwechsel als auch Alzheimer-Risiko beeinflusst, wurde untersucht, ob APOE4-Träger besonders von Statinen profitieren.

Einige Beobachtungsdaten deuten auf mögliche Unterschiede zwischen APOE-Genotypen hin. Die Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend konsistent, um eine APOE-basierte Statinempfehlung zur Alzheimer-Prävention abzuleiten.

APOE4 verändert den Lipidtransport im Gehirn auf komplexere Weise, als dass eine einfache LDL-Senkung diese Veränderungen korrigieren könnte.

ABCA1 als therapeutisches Ziel

Die Verbesserung der APOE-Lipidierung gilt als einer der interessantesten experimentellen Ansätze.

Wenn APOE besser mit Cholesterin und Phospholipiden beladen ist, kann es effizienter mit Rezeptoren interagieren und Lipide zwischen Zellen transportieren.

ABCA1 ist dabei ein zentraler Angriffspunkt. In Mausmodellen verbesserten ABCA1-Aktivierungen die APOE-Lipidierung und beeinflussten Amyloidprozesse.

Ein Problem besteht darin, dass die Übertragung auf Menschen schwierig ist. Alzheimer ist keine reine APOE-Lipidierungsstörung, und ein optimales Maß an APOE-Aktivität ist nicht einfach zu definieren.

LXR-Agonisten – Hoffnung und Probleme

LXR-Agonisten aktivieren die körpereigene Cholesterinregulation und erhöhen ABCA1 sowie APOE-Lipidierung.

In Alzheimer-Mausmodellen zeigten LXR-aktivierende Substanzen:

- weniger Amyloidablagerungen,
- verbesserte Mikrogliafunktion,
- günstigere Lipidhomöostase.

Die klinische Entwicklung wurde jedoch durch Nebenwirkungen erschwert. Eine starke LXR-Aktivierung stimuliert in der Leber die Fettsäuresynthese und kann Triglyceride erhöhen.

Neue Ansätze versuchen deshalb, selektivere LXR β - oder gehirnspezifische Modulatoren zu entwickeln.

APOE4 direkt beeinflussen

Da APOE4 ein so bedeutender Risikofaktor ist, werden direkte APOE-basierte Therapien untersucht.

Strategien umfassen:

- APOE4-Strukturmodifikation,
- Beeinflussung der APOE4-Lipidierung,
- Reduktion toxischer APOE4-Fragmente,
- Gen- und RNA-basierte Verfahren.

Einige experimentelle Moleküle können die Strukturunterschiede zwischen APOE4 und APOE3 beeinflussen. Ob daraus sichere Humantherapien entstehen, ist offen.

Antisense- und Genstrategien

Moderne molekulare Medizin untersucht zunehmend RNA-basierte Verfahren.

Mögliche Ziele:

- Reduktion pathologischer APOE4-Effekte,
- Veränderung der APOE-Expression,
- Korrektur genetischer Risikomechanismen.

Solche Ansätze befinden sich überwiegend in präklinischer oder früher klinischer Entwicklung. Herausforderungen sind sichere Verteilung im Gehirn, langfristige Verträglichkeit und die Tatsache, dass APOE eine normale und wichtige Funktion besitzt.

Ferroptose als therapeutisches Ziel

Da Lipidoxidation und Eisenstoffwechsel möglicherweise zur Neurodegeneration beitragen, werden Ferroptose-hemmende Strategien untersucht.

Mögliche Angriffspunkte:

- Verbesserung des Glutathionsystems,
- Aktivierung von GPX4,
- Regulation des Eisenstoffwechsels,

- Reduktion oxidierter Lipide.

Experimentelle Substanzen schützen Nervenzellen in Modellen. Eine klinische Anwendung bei Alzheimer existiert jedoch nicht.

Omega-3-Fettsäuren und Lipidmembranen

Docosahexaensäure (DHA) ist eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure und wichtiger Bestandteil neuronaler Membranen.

DHA beeinflusst:

- Membranfluidität,
- Synapsenfunktion,
- Entzündungsauflösung,
- Signalübertragung.

Beobachtungsstudien fanden teilweise Zusammenhänge zwischen höherem Fischkonsum oder DHA-Spiegeln und geringerem Demenzrisiko.

Randomisierte Studien mit Omega-3-Supplementen konnten jedoch keinen überzeugenden Schutz vor Alzheimer bei bereits Erkrankten zeigen. Möglicherweise spielt der Zeitpunkt der Intervention eine entscheidende Rolle.

Die Bedeutung des Zeitfensters

Viele Alzheimer-Prozesse beginnen Jahrzehnte vor klinischen Symptomen. Eine Intervention im Stadium einer schweren Demenz kann daher biologisch zu spät sein.

Dies gilt wahrscheinlich auch für Lipid- und Stoffwechselansätze:

- frühe Gefäßprävention kann sinnvoll sein,
- APOE4-bedingte Risiken könnten früher beeinflusst werden,
- späte Eingriffe müssen bestehende neuronale Schäden überwinden.

Wissenschaftliche Einordnung

Lipidstoffwechsel ist eine der verbindenden Achsen der Alzheimer-Forschung. APOE4, Mikroglia, Cholesterintransport, Amyloid, Eisen und oxidative Schäden sind

nicht getrennte Themen, sondern Bestandteile eines gemeinsamen Netzwerkes.

Die wichtigste Schlussfolgerung lautet:

Das Problem bei Alzheimer ist nicht „zu viel Fett im Gehirn“, sondern eine gestörte Regulation von Lipidtransport, Verarbeitung und Recycling.

Statine schützen nachweislich Herz und Gefäße. Eine direkte Alzheimer-Therapie sind sie jedoch nicht. Die Zukunft liegt wahrscheinlich weniger in einer allgemeinen Cholesterinsenkung, sondern in einer gezielten Wiederherstellung gestörter Lipid- und Immunnetzwerke.

Literatur

[283] McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R. *Statins for the prevention of dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016.

DOI: [10.1002/14651858.CD003160.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003160.pub3)

PubMed: [PMID 27599749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599749/) ↵

Blut-Hirn-Schranke und Gefäßalterung – Wenn die Schutzbarriere des Gehirns durchlässig wird

Die Blut-Hirn-Schranke – eine biologische Grenze zwischen zwei Welten

Das Gehirn ist eines der empfindlichsten Organe des menschlichen Körpers. Nervenzellen benötigen eine extrem stabile Umgebung, um elektrische Signale präzise weiterzuleiten. Bereits geringe Veränderungen der Konzentration von Ionen, Neurotransmittern, Entzündungsmediatoren oder toxischen Molekülen können die Funktion neuronaler Netzwerke beeinträchtigen.

Gleichzeitig benötigt das Gehirn eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen aus dem Blut. Es muss daher ein Gleichgewicht herstellen: Einerseits muss der Stoffaustausch effizient funktionieren, andererseits müssen potenziell schädliche Substanzen und unkontrollierte Immunreaktionen ferngehalten werden.

Diese Aufgabe übernimmt die **Blut-Hirn-Schranke** (blood-brain barrier, BBB). Sie ist keine einfache Wand oder ein passiver Filter, sondern ein hochaktives Regulationssystem zwischen Blutkreislauf und Nervengewebe.

Die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert:

- welche Moleküle in das Gehirn gelangen,
- welche Stoffe wieder entfernt werden,
- wie Immunzellen Zugang erhalten,
- wie das chemische Milieu um Nervenzellen stabil gehalten wird.

Eine intakte Blut-Hirn-Schranke ist deshalb eine Grundvoraussetzung für normale Gehirnfunktion. Ihre Störung gehört heute zu den wichtigen Begleitprozessen bei Alterung und neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer.

Die Entdeckung der Blut-Hirn-Schranke

Die Existenz einer besonderen Barriere zwischen Blut und Gehirn wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts erkannt. Der deutsche Neurologe Paul Ehrlich beobachtete, dass bestimmte Farbstoffe nach intravenöser Gabe viele Organe erreichten, jedoch nicht das Gehirn.

Sein Schüler Edwin Goldmann zeigte später, dass Farbstoffe, die direkt in den Liquor eingebracht wurden, nicht einfach in den Blutkreislauf zurückkehrten. Daraus entstand die Vorstellung einer selektiven Trennung zwischen Blut und Zentralnervensystem.

Heute wissen wir, dass diese Barriere nicht nur durch Gefäßzellen entsteht, sondern durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Zelltypen und extrazellulärer Strukturen.

Die neurovaskuläre Einheit

Die moderne Forschung betrachtet die Blut-Hirn-Schranke als Teil der sogenannten **neurovaskulären Einheit**.

Diese umfasst:

- Endothelzellen der Hirnkapillaren,
- Perizyten,
- Astrozyten-Endfüße,
- Basalmembran,
- Neuronen und Synapsen,

- Mikroglia.

Diese Zellen kommunizieren kontinuierlich miteinander. Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke hängt daher nicht von einer einzelnen Zellschicht ab, sondern von einem fein abgestimmten Netzwerk.

Endothelzellen – die eigentliche Barriere

Die Endothelzellen der Hirnkapillaren unterscheiden sich deutlich von denen anderer Blutgefäße.

Während viele periphere Kapillaren relativ durchlässig sind und Stoffe zwischen Blut und Gewebe austauschen können, besitzen Hirnkapillaren besondere Eigenschaften:

- extrem dichte Zellkontakte,
- kaum offene Poren (Fenestrierungen),
- geringe vesikuläre Transportaktivität,
- spezialisierte Transportproteine.

Dadurch entsteht eine kontrollierte Barriere, die den freien Durchtritt vieler Moleküle verhindert.

Tight Junctions – die abdichtenden Kontaktstellen

Die wichtigste strukturelle Grundlage der Blut-Hirn-Schranke sind die sogenannten **Tight Junctions**.

Diese Proteinstrukturen verbinden benachbarte Endothelzellen miteinander und verschließen den Raum zwischen den Zellen.

Zu den wichtigsten Bestandteilen gehören:

- Claudine, insbesondere Claudin-5,
- Occludin,
- Junctional Adhesion Molecules (JAMs),
- Zonula-occludens-Proteine (ZO-1, ZO-2).

Durch diese Abdichtung wird der sogenannte parazelluläre Transport – also der Weg zwischen den Zellen hindurch – stark eingeschränkt.

Die Blut-Hirn-Schranke zwingt viele Moleküle daher, kontrollierte Transportwege durch die Endothelzellen zu nutzen.

Transport durch die Blut-Hirn-Schranke

Eine vollständig undurchlässige Barriere wäre für das Gehirn nicht lebensfähig. Nervenzellen benötigen Glukose, Aminosäuren, Hormone, Elektrolyte und andere Substrate.

Die Blut-Hirn-Schranke besitzt deshalb spezialisierte Transportmechanismen:

- **GLUT1:** Transport von Glukose,
- **LAT1:** Transport großer neutraler Aminosäuren,
- **MCT-Transporter:** Transport von Laktat und Ketonkörpern,
- **Transferrin-Rezeptoren:** Eisenversorgung,
- **LDLR/LRP1-Systeme:** Lipid- und Proteintransport.

Diese Transporter regulieren nicht nur Versorgung, sondern auch Entsorgung.

Efflux-Transporter – das Reinigungssystem der Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke besitzt aktive Transportsysteme, die bestimmte Moleküle wieder aus dem Gehirn entfernen.

Besonders wichtig sind:

- P-Glykoprotein (ABCB1),
- Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2),
- weitere ABC-Transporter.

Diese Systeme verhindern die Ansammlung bestimmter Medikamente, Toxine und Stoffwechselprodukte.

Bei Alzheimer wird insbesondere die Rolle von LRP1 und P-Glykoprotein beim Abtransport von Amyloid- β untersucht.

Die Blut-Hirn-Schranke als Amyloid-Transportweg

Amyloid- β entsteht nicht nur im Gehirn und wird auch nicht ausschließlich dort entfernt. Ein wichtiger Teil der Homöostase besteht darin, dass Amyloid über

verschiedene Wege abtransportiert wird.

Auf der Blutseite der Blut-Hirn-Schranke spielt insbesondere LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) eine wichtige Rolle.

LRP1 kann Amyloid- β aus dem Gehirn in Richtung Blut transportieren.

Auf der Blutseite kann RAGE (receptor for advanced glycation end products) dagegen Amyloid- β in das Gehirn hineintransportieren.

Das Verhältnis zwischen diesen beiden Systemen beeinflusst die Amyloid-Balance.

Bei Alterung und Alzheimer können LRP1-Funktion und Effluxkapazität abnehmen, während entzündliche Signale RAGE-vermittelte Transportprozesse verändern können. [\[284\]](#)

Perizyten – die unterschätzten Wächter der Blut-Hirn-Schranke

Perizyten sind kleine Gefäßwandzellen, die eng an den Endothelzellen der Kapillaren liegen.

Sie regulieren:

- Gefäßstabilität,
- Kapillardurchmesser,
- Blutflussregulation,
- Endothelgesundheit,
- Transportprozesse.

Besonders wichtig ist, dass Perizyten die Integrität der Blut-Hirn-Schranke unterstützen.

Tiermodelle zeigen, dass ein Verlust oder eine Schädigung von Perizyten zu einer erhöhten Gefäßdurchlässigkeit, Blut-Hirn-Schranken-Störung und kognitiven Veränderungen führen kann.

Bemerkenswert ist, dass Perizytenveränderungen bereits früh in Alzheimer-Modellen auftreten können, bevor große Mengen Amyloidablagerungen sichtbar werden. [\[285\]](#)

Astrozyten-Endfüße – die Verbindung zwischen Gefäß und Nervenzelle

Astrozyten umgeben mit ihren Endfüßen große Teile der Hirnkapillaren. Diese Endfüße bilden die direkte Verbindung zwischen Blutgefäß und Nervengewebe.

Sie regulieren:

- Wasserhaushalt über Aquaporin-4,
- Kaliumregulation,
- Stoffwechselunterstützung von Neuronen,
- Gefäßreaktionen auf neuronale Aktivität.

Die Astrozyten-Endfüße sind damit gleichzeitig Bestandteil des glymphatischen Systems und der Blut-Hirn-Schranke.

Veränderungen der Astrozytenpolarität, insbesondere von Aquaporin-4, verbinden daher zwei zentrale Themen der Alzheimer-Forschung:

- verminderte Abfallstoff-Clearance,
- gestörte Gefäß-Nerv-Kommunikation.

Basalmembran – die strukturelle Stütze

Zwischen Endothelzellen, Perizyten und Astrozyten befindet sich die extrazelluläre Basalmembran.

Sie enthält unter anderem:

- Kollagen IV,
- Laminin,
- Fibronectin,
- Proteoglykane.

Diese Matrix stabilisiert die Gefäßstruktur und beeinflusst Zellkommunikation und Transportprozesse.

Alterungsprozesse, Entzündung und Gefäßschäden können die Zusammensetzung der Basalmembran verändern und dadurch die Barrierefunktion beeinträchtigen.

Warum die Blut-Hirn-Schranke im Alter anfälliger wird

Mit zunehmendem Alter verändert sich die neurovaskuläre Einheit:

- Endothelzellen reagieren weniger flexibel,
- Perizyten nehmen funktionell ab,
- Tight Junctions werden instabiler,
- Entzündungssignale steigen,
- oxidativer Stress nimmt zu.

Diese Veränderungen bedeuten nicht automatisch eine Erkrankung. Sie reduzieren jedoch die Reservefähigkeit des Systems.

Wenn zusätzliche Belastungen hinzukommen – Hypertonie, Diabetes, Rauchen, APOE4, Entzündungen oder Schlaganfälle – kann die Barrierefunktion zunehmend gestört werden.

Die Blut-Hirn-Schranke als dynamisches Organ

Die moderne Neurowissenschaft betrachtet die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr als statische Mauer.

Sie ist ein dynamisches Organ, das ständig Informationen austauscht:

- Neuronale Aktivität beeinflusst Gefäße.
- Gefäße beeinflussen neuronale Versorgung.
- Immunzellen kommunizieren mit Mikroglia.
- Metabolische Signale verändern Transportprozesse.

Diese enge Kopplung erklärt, warum Gefäßalterung und neurodegenerative Prozesse häufig gemeinsam auftreten.

Zwischenfazit

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine hochspezialisierte Schutz- und Regulationsstruktur. Sie versorgt das Gehirn, schützt es vor Schadstoffen und kontrolliert den Transport von Proteinen wie Amyloid- β .

Bei Alzheimer ist sie nicht einfach „kaputt“, sondern zunehmend dysreguliert:

Transportprozesse verändern sich, Entzündung nimmt zu, Gefäßzellen verlieren ihre Stabilität und die Kommunikation zwischen Blutgefäßen und Nervenzellen gerät aus dem Gleichgewicht.

Im nächsten Teil folgt:

Teil 2: Gefäßalterung, BBB-Leckage, APOE4, Entzündung und Mikroblutungen – wie eine gestörte Barriere Alzheimer-Prozesse verstärken kann.

Literatur

[284] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. *Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier*. Cell. 2015;163(5):1064–1078.

DOI: [10.1016/j.cell.2015.10.067](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067)

PubMed: [PMID 26590417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590417/) ↵

[285] Bell RD, Winkler EA, Sagare AP et al. *Pericytes control key neurovascular functions and neuronal function in the brain*. Nature Neuroscience. 2010;13:160–167.

DOI: [10.1038/nn.2472](https://doi.org/10.1038/nn.2472)

PubMed: [PMID 20037574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20037574/) ↵

Gefäßalterung – wenn die Infrastruktur des Gehirns ihre Stabilität verliert

Das menschliche Gehirn ist eines der am stärksten durchbluteten Organe. Obwohl es nur einen kleinen Anteil der Körpermasse ausmacht, benötigt es etwa 20 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Körpers. Jede Nervenzelle hängt deshalb von einem funktionierenden Gefäßnetz ab.

Mit zunehmendem Alter verändert sich dieses Gefäßsystem. Diese Veränderungen sind zunächst normale Alterungsprozesse, können aber bei zusätzlicher Belastung zu einer wichtigen Krankheitsachse werden.

Zu den typischen altersabhängigen Veränderungen gehören:

- Verdickung und Veränderung der Gefäßbasalmembran,
- verminderte Elastizität kleiner Arterien,
- Verlust oder Funktionsstörung von Perizyten,

- veränderte Endothelfunktion,
- verminderte Anpassung des Blutflusses an neuronale Aktivität.

Diese Veränderungen reduzieren die Fähigkeit der neurovaskulären Einheit, Belastungen auszugleichen.

Neurovaskuläre Kopplung – wenn Nervenzellen und Blutgefäße nicht mehr synchron arbeiten

Gesunde Gehirnregionen passen ihre Durchblutung unmittelbar an den Energiebedarf aktiver Nervenzellen an. Dieser Prozess wird als **neurovaskuläre Kopplung** bezeichnet.

Wenn eine Nervenzelle aktiv ist, geben Neuronen, Astrozyten und andere Zellen Signale frei, die lokale Gefäße erweitern. Dadurch gelangen mehr Sauerstoff und Glukose in die benötigte Region.

Bei Alterung und Alzheimer kann diese Anpassung gestört sein:

- Gefäße reagieren weniger flexibel.
- Stickstoffmonoxid-Signale nehmen ab.
- Endothelzellen verlieren Funktion.
- Entzündliche Signale verändern die Gefäßantwort.

Eine reduzierte neurovaskuläre Kopplung bedeutet, dass aktive Gehirnregionen ihre Energieversorgung schlechter anpassen können. Dies kann besonders für den Hippocampus und kortikale Netzwerke relevant sein, die hohe metabolische Anforderungen besitzen.

BBB-Leckage – wenn die Barriere durchlässiger wird

Eine der wichtigsten Entdeckungen der letzten Jahre ist, dass die Blut-Hirn-Schranke bereits im normalen Altern messbar durchlässiger werden kann.

Dieser Prozess wird häufig als **BBB-Leakage** bezeichnet.

Gemeint ist keine vollständige Öffnung der Barriere, sondern eine subtile Funktionsstörung:

- veränderte Tight Junctions,
- gestörter Transport,
- Austritt kleiner Blutbestandteile,
- veränderte Immunüberwachung.

Besonders empfindlich scheint der Hippocampus zu sein – eine Region, die für Lernen und Gedächtnis zentral ist.

Albumin als Marker der Barriere-Störung

Ein häufig untersuchter Hinweis auf BBB-Leckage ist das Auftreten von Blutproteinen im Gehirngewebe oder Liquor, die normalerweise stark kontrolliert zurückgehalten werden.

Besonders Albumin besitzt eine hohe Bedeutung. Gelangt Albumin aus dem Blut in das Gehirngewebe, kann es Astrozyten aktivieren und entzündliche Signalwege beeinflussen.

Tiermodelle zeigen, dass eine erhöhte Albuminaufnahme durch Astrozyten über TGF- β -Signale neuronale Netzwerke verändern kann. [\[286\]](#)

Beim Menschen wurden erhöhte Marker einer BBB-Störung mit Alterung und kognitivem Abbau in Verbindung gebracht.

Die Blut-Hirn-Schranke als Immunbarriere

Früher wurde das Gehirn häufig als immunologisch privilegiertes Organ beschrieben. Heute weiß man, dass das zentrale Nervensystem aktiv mit dem Immunsystem kommuniziert.

Die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert dabei den Zugang von:

- Immunzellen,
- Zytokinen,
- Antikörpern,
- Komplementfaktoren.

Eine intakte Barriere verhindert eine unkontrollierte Entzündungsreaktion. Eine gestörte Barriere kann dagegen dazu führen, dass periphere Entzündungssignale

leichter auf das Gehirn einwirken.

Entzündliche Signalverstärkung

Wenn die Blut-Hirn-Schranke geschwächt ist, können mehrere Prozesse gleichzeitig auftreten:

- Aktivierung von Mikroglia,
- Astrozytenreaktion,
- Erhöhung von IL-1 β , IL-6 und TNF-Signalen,
- verstärkter oxidativer Stress.

Diese Entzündungsprozesse können wiederum Endothelzellen schädigen und Tight Junctions weiter destabilisieren.

Es entsteht ein negativer Rückkopplungskreis:

Gefäßalterung → BBB-Störung → Entzündung → weitere Gefäßschädigung → zunehmende neuronale Belastung.

APOE4 und die Blut-Hirn-Schranke

APOE4 beeinflusst nicht nur Amyloid und Lipidtransport, sondern auch die Gefäßintegrität.

Eine wichtige Entdeckung war, dass APOE4 die Funktion von Perizyten und die Stabilität der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen kann.

Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass APOE4 über Cyclophilin-A- und MMP9-Signalwege Gefäßzellen beeinflussen kann. Dadurch können extrazelluläre Matrixbestandteile abgebaut und die Barriere geschwächt werden. ^[287]

Dieser Mechanismus ist besonders interessant, weil er erklärt, warum APOE4 möglicherweise bereits vor deutlicher Amyloidablagerung Gefäßveränderungen verursachen kann.

APOE4 und Perizytenverlust

Perizyten gehören zu den frühesten Zelltypen, die bei APOE4-assoziiierter Gefäßbelastung betroffen sein können.

Ihr Verlust führt zu:

- erhöhter Gefäßdurchlässigkeit,
- gestörter Amyloid-Clearance,
- veränderter Blutflussregulation,
- neurovaskulärer Dysfunktion.

Damit verbindet APOE4 mehrere Krankheitsachsen:

- Lipidstoffwechsel,
- Amyloidtransport,
- Gefäßintegrität,
- Entzündungsregulation.

Amyloid und Gefäße – die Beziehung ist bidirektional

Amyloid- β betrifft nicht nur Nervenzellen. Es kann sich auch in Gefäßwänden ablagern.

Diese Erkrankung wird als **zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)** bezeichnet.

Dabei lagert sich Amyloid bevorzugt in kleinen und mittleren Gefäßwänden ab, besonders in kortikalen und leptomeningealen Gefäßen.

Folgen können sein:

- Gefäßwandinstabilität,
- Mikroblutungen,
- Entzündung der Gefäße,
- Beeinträchtigung der Amyloid-Clearance.

CAA und Alzheimer überschneiden sich häufig, sind aber nicht identisch.

Die glymphatische Verbindung

Gefäße spielen auch für das glymphatische System eine zentrale Rolle. Perivaskuläre Räume begleiten Arterien und Venen und ermöglichen den Austausch zwischen Liquor und Interstitium.

Wenn Gefäßpulsation, Basalmembran oder Astrozyten-Endfüße verändert sind, kann

dieser Austausch beeinträchtigt werden.

Damit verbindet sich die Gefäßalterung direkt mit der zuvor beschriebenen Amyloid- und Tau-Clearance.

Mikroblutungen – kleine Läsionen mit großer Bedeutung

Zerebrale Mikroblutungen sind kleine Blutablagerungen, die häufig nur durch empfindliche MRT-Sequenzen sichtbar werden.

Sie entstehen vor allem durch:

- hypertensive kleine Gefäßschäden,
- zerebrale Amyloidangiopathie.

Ihre Lokalisation liefert Hinweise auf den zugrunde liegenden Mechanismus:

- tiefe Mikroblutungen → eher hypertensive Gefäßkrankheit;
- lobäre Mikroblutungen → häufiger CAA-assoziiert.

Mikroblutungen und Alzheimer-Therapie

Mikroblutungen sind besonders relevant geworden durch neue Anti-Amyloid-Antikörpertherapien.

Diese Medikamente können bei manchen Patienten Amyloidablagerungen reduzieren, sind jedoch mit dem Risiko von **ARIA** verbunden:

- ARIA-E: Ödeme oder Flüssigkeitseinlagerungen,
- ARIA-H: Mikroblutungen oder Blutungen.

Das Risiko ist insbesondere bei APOE4-Trägern und Patienten mit bestehender Amyloidangiopathie erhöht.

Bluthochdruck und die kleine Gefäßkrankheit

Chronische Hypertonie gehört zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung.

Hoher Blutdruck belastet kleine Hirngefäße durch:

- mechanischen Stress,
- Endothelschäden,
- Verdickung der Gefäßwände,
- Verlust der Autoregulation.

Die Folge kann eine zerebrale Small-Vessel-Disease sein, die:

- weiße Substanz schädigt,
- Netzwerkverbindungen beeinträchtigt,
- kognitive Reserve reduziert.

Diabetes und BBB-Schädigung

Diabetes beeinflusst die Blut-Hirn-Schranke über mehrere Wege:

- Hyperglykämie,
- AGE-Bildung,
- oxidativen Stress,
- Entzündung,
- Gefäßschäden.

Endothelzellen reagieren empfindlich auf hohe Glukosekonzentrationen. Dadurch können Tight Junctions verändert und Transportprozesse gestört werden.

Die Verbindung zwischen Diabetes und Demenz ist deshalb teilweise eine Gefäßgeschichte – zusätzlich zu möglichen metabolischen Effekten auf Nervenzellen.

Bildgebung der Blut-Hirn-Schranke

Die direkte Untersuchung der BBB beim Menschen ist technisch anspruchsvoll.

Methoden umfassen:

- Kontrastmittel-MRT zur Messung von Durchlässigkeit,
- Liquor-Blut-Quotienten bestimmter Proteine,
- Bildgebung perivaskulärer Räume,
- funktionelle Gefäßuntersuchungen.

Diese Verfahren sind derzeit überwiegend Forschungsinstrumente.

Ist BBB-Leckage Ursache oder Folge?

Eine zentrale Forschungsfrage lautet:

Verursacht die gestörte Blut-Hirn-Schranke Alzheimer – oder entsteht sie erst durch die Alzheimer-Pathologie?

Die wahrscheinlichste Antwort lautet: beides.

Alterung, APOE4, Hypertonie und Stoffwechselstörungen können die Barriere früh schwächen. Diese Veränderungen erleichtern wiederum Entzündung, beeinträchtigen Clearance und erhöhen die Anfälligkeit für Amyloid- und Tau-Schäden.

Später verstärken Amyloid, Tau, Mikrogliaaktivierung und oxidativer Stress die Gefäßschädigung weiter.

Zwischenfazit

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine zentrale Schnittstelle zwischen Kreislauf, Stoffwechsel, Immunität und Nervensystem.

Bei Alzheimer verändert sich nicht nur die Nervenzelle selbst. Auch die Versorgungssysteme des Gehirns altern:

- Gefäße verlieren Stabilität.
- Perizyten funktionieren schlechter.
- Transportmechanismen verändern sich.
- Entzündung nimmt zu.
- Amyloid-Clearance wird erschwert.

Besonders APOE4 verbindet Gefäß-, Lipid- und Amyloidmechanismen und erklärt, warum genetisches Risiko nicht nur über Plaques, sondern auch über die Gefäßumgebung vermittelt werden kann.

Literatur

[286] Senatorov VV Jr, Friedman AR, Milikovsky DZ et al. *Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF β signaling and chronic*

perivascular astrocyte activation. Neuron. 2019;102(5):1020–1033.

DOI: [10.1016/j.neuron.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003)

PubMed: [PMID 30930156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930156/) ↵

[287] Bell RD, Winkler EA, Singh I et al. *Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A*. Nature. 2012;485:512–516.

DOI: [10.1038/nature11087](https://doi.org/10.1038/nature11087)

PubMed: [PMID 22622580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622580/) ↵