

Johannes Pantel · Johannes Schröder

# Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz

Untersuchungen  
mit der quantitativen  
Magnetresonanztomographie

DAHMSTADT

STEINKOPFF

Johannes Pantel · Johannes Schröder

# Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz

Untersuchungen  
mit der quantitativen  
Magnetresonanztomographie

STEINKOPFF  
DARMSTADT

STEINKOPFF



# MONOGRAPHIEN AUS DEM GESAMTGEBIETE DER PSYCHIATRIE

Herausgegeben von

H. Saß, Aachen · H. Sauer, Jena · F. Müller-Spahn, Basel

**Band 92: Soziokulturelle Faktoren und die Psychopathologie der Depression**  
Empirische Untersuchungen zum pathoplastischen Einfluß soziokultureller Lebensformen bei der Melancholie  
Von D. Ebert (ISBN 3-7985-1185-3)

**Band 93: Selbstbild und Objektbeziehungen bei Depressionen**  
Untersuchungen mit der Repertory Grid-Technik und dem Gießen-Test an 139 PatientInnen mit depressiven Erkrankungen  
Von H. Böker (ISBN 3-7985-1202-7)

**Band 94: Elektrokrampftherapie**  
Untersuchungen zum Monitoring, zur Effektivität und zum pathischen Aspekt  
Von H.W. Folkerts (ISBN 3-7985-1204-3)

**Band 95: Der Nerve Growth Factor bei neuropsychiatrischen Erkrankungen**  
Ein pleiotroper Modulator mit peripherer und zentralnervöser Wirkung  
Von R. Hellweg (ISBN 3-7985-1205-1)

**Band 96: Aufklärung und Einwilligung in der Psychiatrie**  
Ein Beitrag zur Ethik in der Medizin  
Von J. Vollmann (ISBN 3-7985-1206-X)

**Band 97: Tabakabhängigkeit**  
Biologische und psychosoziale Entstehungsbedingungen und Therapiemöglichkeiten  
Von A. Batra (ISBN 3-7985-1212-4)

**Band 98: Die psychosozialen Folgen schwerer Unfälle**  
Von U. Schnyder (ISBN 3-7985-1213-2)

**Band 99: Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit**  
Psychische und neurobiologische Effekte von Ausdauertraining bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie  
Von A. Brooks (ISBN 3-7985-1240-X)

**Band 100: Das dopaminerge Verstärkungssystem**  
Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate  
Von A. Heinz (ISBN 3-7985-1248-5)

**Band 101: Versorgungsbedarf und subjektive Sichtweisen schizophrener Patienten in gemeindepsychiatrischer Betreuung**  
Evaluationsstudie im Jahr nach Klinikentlassung in der Region Dresden  
Von Th. Kallert (ISBN 3-7985-1263-9)

**Band 102: Psychopathologie von Leib und Raum**  
Phänomenologisch-empirische Untersuchungen zu depressiven und paranoiden Erkrankungen  
Von Th. Fuchs (ISBN 3-7985-1281-7)

**Band 103: Wahrnehmung der frühen Psychose**  
Untersuchungen zur Eigen- und Fremdanamnese der beginnenden Schizophrenie  
Von M. Hambrecht (ISBN 3-7985-1292-2)

**Band 104: Schizophrenien prälingual Gehörloser**  
Eine Untersuchung im lautlosen Kompartiment des „menschengemeinsamen Raums“  
Von K. Schonauer (ISBN 3-7985-1348-1)

**Band 105: Zur Emotions/Kognitions-Kopplung bei Störungen des Affekts**  
Neurophysiologische Untersuchungen unter Verwendung ereigniskorrelierter Potentiale  
Von D.E. Dietrich (ISBN 3-7985-1347-3)

**Band 106: Neuronale Korrelate psychopathologischer Symptome**  
Denk- und Sprachprozesse bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie  
Von T. Kircher (ISBN 3-7985-1377-5)

**Band 107: Familienbefunde bei zykliden Psychosen und manisch-depressiver Erkrankung**  
Ein Beitrag zur Nosologie bipolarer phasischer Psychosen  
Von B. Pfuhlmann (ISBN 3-7985-1420-8)

**Band 108: Geschlechtsspezifische Unterschiede der schlafendokrinen Regulation und deren Bedeutung für die Pathophysiologie der Major Depression**  
Von I.A. Antonijevic (ISBN 3-7985-1487-9)

**Band 109: Serotonin und akustisch evozierte Potentiale**  
Auf der Suche nach einem verlässlichen Indikator für das zentrale 5-HT-System  
Von G. Juckel (ISBN 3-7985-1513-1)

**Band 110: Psychiatrie der Brandstiftung**  
Eine psychopathologische Studie anhand von Gutachten  
Von W. Barnett (ISBN 3-7985-1519-0)

**Band 111: Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz**  
Untersuchungen mit der quantitativen Magnetresonanztomographie  
Von J. Pantel und J. Schröder (ISBN 3-7985-1603-0)

J. Pantel und J. Schröder

# **Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz**

Untersuchungen mit der quantitativen  
Magnetresonanztomographie

STEINKOPFF  
DARMSTADT

Prof. Dr. med. Johannes Pantel  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Heinrich-Hoffmann-Straße 10  
60528 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Johannes Schröder  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Sektion Gerontopsychiatrie/Psychiatrische Klinik  
Voßstraße 4  
69115 Heidelberg

ISBN 3-7985-1603-0 Steinkopff Verlag Darmstadt

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek  
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils gültigen Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Steinkopff Verlag Darmstadt  
ein Unternehmen der Springer Science+Business Media GmbH  
[www.steinkopff.springer.de](http://www.steinkopff.springer.de)

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2006

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Verlagsredaktion: Dr. Maria Magdalene Nabbe  
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg

SPIN 11588214 80/7231 – 5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Um offen zu sein,  
ich fürchte ich bin nicht bei vollem Verstand. Mir scheint,  
ich sollte Euch kennen und diesen Mann auch, doch ich bin  
im Zweifel; denn ich bin völlig im Unklaren, was  
dies für ein Ort ist, und alle Kenntnis, die ich habe, erinnert  
sich nicht an diese Kleider; auch weiß ich nicht,  
wo ich letzte Nacht gewohnt habe.

*W. Shakespeare, King Lear, Act IV, Szene 7*

## **Vorwort**

Die vorliegende Arbeit hat zerebrale Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und anderen wichtigen gerontopsychiatrischen Erkrankungen, ihre klinischen, neuropsychologischen wie molekularbiologischen Korrelate, schließlich auch die Anwendung dieser Befunde in der klinischen Diagnostik zum Thema. Die Klinik gerontopsychiatrischer Erkrankung erscheint wechselnd und vielgestaltig, wie auch ihre Verläufe äußerst variabel sind. Tatsächlich hat die biologische Psychiatrie in den letzten Dekaden eine Vielzahl zerebraler Veränderungen bei psychiatrischen und gerontopsychiatrischen Erkrankungen identifiziert; dies gilt in besonderem Maße für Neuroimagingstudien, die nach der ersten Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (MRT) auf psychiatrische Fragestellungen durch die eigene Heidelberger Arbeitsgruppe (Schröder et al., 1995; Wenz et al., 1994) eine Vielzahl von Befunden lieferte. Freilich blieb die klinische Bedeutung zahlreicher Einzelbefunde offen. Bei der Planung der hier beschriebenen Studien ließen wir uns deshalb von dem Gedanken leiten, dass die zu beschreibenden zerebralen Veränderungen – ihre Gültigkeit vorausgesetzt – nicht nur eine Unterscheidung von Patienten mit Alzheimer-Demenz, anderen gerontopsychiatrischen Erkrankungen und Gesunden ermöglichen, sondern auch mit der klinischen Symptomatik und wichtigen molekularbiologischen Befunden korrespondieren sollten.

Gleich aus zwei Erwägungen haben wir uns dabei für die volumetrischen Untersuchung struktureller Veränderungen mit der MRT entschieden: die fraglichen Veränderungen sind noch bei schwer Betroffenen zuverlässig und weitgehend ohne besondere Belastungen darzustellen; gleichzeitig ist die strukturelle Bildgebung inzwischen integraler Bestandteil der Demenzabklärung. Mit der volumetrischen MRT war aus unserer Sicht daher u.a. die

Möglichkeit verbunden, das von neuropathologischer Seite (Braak et al., 1993) entworfene Stadienmodell morphologischer Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz klinisch zu überprüfen. Damit ließen wir uns von einer explizit klinischen Sichtweise leiten, nach der jedem Befund nur die Bedeutung zukommt, die er aus der Gesamtschau vor dem Hintergrund von Symptomatik und Verlauf erfährt. Diese Position möchten wir auch und gerade angesichts der exponenziell wachsenden Möglichkeiten im Neuroimaging, selbst diskrete zerebrale Veränderungen differenziert abzubilden, mit der vorliegenden Arbeit vertreten.

Wir waren deshalb bestrebt, die jeweiligen Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Diagnostik, insbesondere Früherkennung, zu diskutieren. Letztere bildet nicht nur die Voraussetzung einer adäquaten Behandlung und des zuverlässigen Ausschlusses „sekundärer“ Demenzformen, sondern folgt auch dem ausdrücklichen Wunsch zahlreicher Patienten. Gerade hier möchten wir die Hoffnung erwähnen, dass Früh- und Differentialdiagnostik der Demenzerkrankungen mit Entwicklung effektiverer therapeutischer Strategien noch an Bedeutung gewinnen mögen.

Johannes Pantel

Johannes Schröder

Frankfurt/M. und Heidelberg, Januar 2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Modelle zur Pathogenese der morphologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und ihre Beziehung zur Ausprägung der klinischen Symptomatik .....	2
1.2 Topographie und Fortschreiten der morphologischen Veränderungen im Krankheitsverlauf: Aspekte der selektiven Vulnerabilität .....	7
1.3 Forschungsebenen der strukturellen Bildgebung in der Demenzforschung .....	12
1.4 Allgemeiner Untersuchungsaufbau und übergeordnete Fragestellungen .....	13
<b>2 Zerebrale Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und ihre Bedeutung für die Frühdiagnostik</b> .....	<b>19</b>
2.1 CT- und MRT-Befunde bei der Alzheimer-Demenz .....	22
2.2 MRT-Befunde bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung .....	29
2.2.1 Exkurs: Operationalisierte Erfassung der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Alter .....	29
2.2.2 Zerebrale Veränderungen bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung .....	33
2.3 Zerebrale Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz .....	37
2.3.1 Methodik und Untersuchungsgruppen .....	37
2.3.2 Ergebnisse .....	38
2.3.2.1 Beschreibung der Patienten- und Probandenstichproben .....	38
2.3.2.2 Topographie und Ausprägung der atrophischen Veränderungen .....	40
2.3.2.3 Morphometrische Befunde und klinischer Schweregrad .....	46
2.3.2.4 Differenzierung der Patienten mit leichtgradiger Alzheimer-Demenz von den gesunden Probanden .....	49
2.3.3 Diskussion .....	50
2.3.3.1 Atrophiemuster im Verlauf der Alzheimer-Demenz .....	50
2.3.3.2 Morphologische Korrelate des klinischen Schweregrades .....	55
2.3.3.3 Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz .....	57
2.4 Zerebrale Veränderungen bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung .....	60
2.4.1 Methodik und Untersuchungsgruppen .....	60
2.4.2 Ergebnisse .....	66
2.4.3 Diskussion .....	73
2.5 Ausblick: Quantitative MRT in der Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz .....	78
<b>3 Verlaufsmonitoring der Alzheimer-Demenz mit struktureller MRT</b> .....	<b>81</b>
3.1 Stand der Forschung: Regionale und globale zerebrale Veränderungen im Verlauf .....	82
3.2 Eigene Untersuchungen .....	84
3.2.1 Methodik .....	84
3.2.2 Ergebnisse .....	86
3.2.3 Diskussion .....	92
3.3 Ausblick: Vom Verlaufs- zum Therapiemonitoring .....	95
<b>4 Zerebrale Veränderungen, neuropsychologische Defizite und neurobiologische Marker bei der Alzheimer-Demenz</b> .....	<b>99</b>
4.1 Stand der Forschung .....	102
4.1.1 Neuropsychologische Defizite .....	102
4.1.2 Genetische und molekularbiologische Marker .....	104

4.2 Eigene Untersuchungen.....	107
4.2.1 Methodik.....	107
4.2.1.1 Neuropsychologische Untersuchung.....	108
4.2.1.2 Genetische und molekularbiologische Untersuchungen.....	109
4.2.2 Ergebnisse.....	109
4.2.2.1 Neuropsychologische Defizite und morphometrische Veränderungen.....	109
4.2.2.2 Der Einfluss genetischer und molekularbiologischer Parameter auf die morphometrischen Veränderungen.....	114
4.2.3 Diskussion.....	118
4.2.3.1 Morphometrische Korrelate spezifischer neuropsychologischer Defizite.....	118
4.2.3.2 Morphometrische Korrelate genetischer und molekularbiologischer Befunde.....	126
4.3 Ausblick.....	131
4.3.1 Neuropsychologische Korrelate zerebraler Veränderungen.....	131
4.3.2 Molekularbiologischer Marker und zerebrale Veränderungen.....	133
<b>5 Morphometrische Befunde in der Differentialdiagnostik der Alzheimer-Demenz.....</b>	<b>135</b>
5.1 Stand der Forschung.....	136
5.1.1 MRT-volumetrische Befunde bei der Spätdepression.....	136
5.1.2 MRT-volumetrische Befunde bei der subkortikalen vaskulären Demenz.....	139
5.2 Eigene Untersuchungen.....	142
5.2.1 Differenzierung der Alzheimer-Demenz von der Spätdepression.....	142
5.2.1.2 Methodik.....	142
5.2.1.3 Ergebnisse.....	143
5.2.1.4 Diskussion.....	148
5.2.2 Differenzierung der Alzheimer-Demenz von der subkortikalen vaskulären Demenz.....	154
5.2.2.1 Methodik.....	154
5.2.2.2 Ergebnisse.....	155
5.2.2.3 Diskussion.....	160
5.3 Ausblick: Zerebrale Atrophiemuster in der Differenzialdiagnostik.....	164
<b>6 Zusammenfassung und Entwicklungsperspektiven.....</b>	<b>167</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>177</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>215</b>
8.1 Rekrutierung der Patienten und Probanden.....	215
8.2 Psychometrische Untersuchungen.....	218
8.2.1 Schweregrad der kognitiven Einbußen.....	218
8.2.2 Psychopathologische Variablen.....	219
8.2.3 Neuropsychologische Testung.....	220
8.3 MRT-volumetrische Untersuchungen.....	224
8.3.1 Akquisition der MRT-Daten.....	224
8.3.2 Volumetrie: automatisierte Segmentation.....	225
8.3.3 Volumetrie: manuelle Segmentation.....	226
8.3.3.1 Frontallappenvolumina.....	228
8.3.3.2 Temporallappenvolumina.....	230
8.3.3.3 Parietallappenvolumina.....	232
8.3.3.4 Volumina des Amygdala-Hippocampuskomplexes.....	233
8.3.3.5 Volumina der Hippocampi.....	236
8.3.3.6 Gyrus parahippocampalis.....	236
8.3.3.7 Volumen des Cerebellums.....	238
8.3.4 Reproduzierbarkeit der volumetrischen Messungen.....	240
8.4 Datenauswertung.....	240
<b>Danksagung.....</b>	<b>243</b>

## 1 Einleitung

Die Alzheimer-Demenz gilt als häufigste neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters (Bickel, 1997). Klinisch kommt es über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten zu einem in der Regel langsam progredienten Verlust intellektueller Fähigkeiten, der in einen Zustand schwerer Demenz mit erheblichen Beeinträchtigungen selbst basaler Funktionen des alltäglichen Lebens mündet. Neben kognitiven Defiziten, deren Ausmaß in der Regel den Schweregrad der dementiellen Symptomatik bestimmt, lassen sich regelmäßig auch sogenannte nicht-kognitive Symptome im Bereich der Wahrnehmung, des inhaltlichen Denkens, des Affekts und der Psychomotorik feststellen. Mit einer differenzierten neuropsychologischen Test-Diagnostik ist es darüber hinaus möglich, kognitive Defizite auf verschiedene Domänen wie Gedächtnis, Sprache, Praxie, Konzentrationsvermögen etc. zu beziehen, die in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein können.

Die klinischen Symptome der Alzheimer-Demenz gehen mit morphologischen Veränderungen des Gehirns einher, die sich nicht erst bei der histologischen Untersuchung, sondern bereits auf der makroskopischen Ebene feststellen lassen. Schon die frühen Darstellungen der von Emil Kraepelin in der 8. Auflage seines Psychiatrie-Lehrbuchs erstmals so bezeichneten „Alzheimerschen Krankheit“ beschreiben autoptisch eine eher diffus verteilte Verschmälerung der Gyri und Erweiterung der Sulci (Kraepelin, 1910):

Das Hirnvolumen nimmt ab; die Ventrikel sind erweitert; die Rinde ist überall verschmälert, bisweilen in einzelnen Hirngebieten etwas mehr, als in anderen. Meist ist das Stirnhirn am stärksten beteiligt, sodann das Scheitelhirn, doch sind die Unterschiede nicht so deutlich wie bei der Paralyse. In manchen Fällen ist die Atrophie noch mehr umgrenzt, auf einzelne Bezirke beschränkt, den Scheitel oder Schläfenlappen; auch im klinischen Bilde treten dann die Herderscheinungen stärker in den Vordergrund.

Obschon also bereits diese frühe Beschreibung zum Ausdruck bringt, dass sich die klinische Heterogenität des Krankheitsbildes in gewissen Rahmen auch auf der makroskopischen Ebene morphologisch abbildet, erschien die Topographie der atrophischen Veränderungen insgesamt eher unspezifisch und trat in der Folgezeit zugunsten der detaillierten histologischen Charakterisierung dieser „eigenartigen Erkrankung der Hirnrinde“ in den Hintergrund (Alzheimer, 1907 und 1911; Kraepelin, 1910). Ausgehend von der Erstbeschreibung der charakteristischen histopathologischen Veränderungen durch den Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer (1907) wurden im Bereich der neurobiologischen Grundlagenforschung bis heute sub-

stantielle Fortschritte erzielt, die ein vertieftes Verständnis der pathophysiologischen und molekulargenetischen Aspekte des Krankheitsgeschehens ermöglichen. Damit eröffnet sich die Perspektive auf möglicherweise schon in absehbarer Zukunft verfügbare verbesserte therapeutische Strategien bzw. kausal orientierte präventive Therapieoptionen (Heemels, 2000; Giacobini, 2000; Schenk et al., 2000).

### **1.1 Modelle zur Pathogenese der morphologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und ihre Beziehung zur Ausprägung der klinischen Symptomatik**

Die histopathologische Trias der Alzheimer-Demenz besteht in einem Nervenzellverlust vorwiegend kortikaler Neurone, einer ebenfalls vorwiegend kortikalen extrazellulären Ablagerung von sogenannten neuritischen Plaques („Amyloid-Plaques“, „Drusen“) und den intrazellulär lokalisierten Neurofibrillenbündeln („paired helical filaments“). In dieser Form wurde sie bereits von Alois Alzheimer (1907) in ihren wesentlichen Elementen beschrieben. Die Kombination von neuritischen Plaques und Neurofibrillenbündeln ist für die Alzheimer-Demenz typisch, jedoch nicht spezifisch.

Ungeklärt und Gegenstand aktueller intensiver Forschungsbemühungen ist die Frage der ursächlichen Beziehung zwischen den pathologischen Ablagerungen und der neuronalen Degeneration. Eine auch nur annähernd vollständige Übersicht der gegenwärtig diskutierten pathogenetischen Modelle der neuronalen Degeneration bei der Alzheimer-Demenz würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es sei diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen von Walter und Haass (2003) verwiesen. Wesentliche pathogenetische Hypothesen werden im Folgenden skizziert.

Molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass bei der Alzheimer-Demenz die Bildung und Ablagerung der neuritischen Plaques im Kortex eine zentrale Rolle bei der Ätiopathogenese der neuronalen Degeneration spielt (**Abb. 1.1**, Übersicht in: Beyreuther et al. 1991 und 1997). Wesentlicher Bestandteil der neuritischen Plaques ist das A $\beta$ -Protein, ein aus 40 bis 43 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid.



standteil seniler Plaques identifiziert. Nachdem A $\beta$  bzw. die aus dem A $\beta$  zusammengesetzten Amyloidfibrillen unter bestimmten Bedingungen zytotoxisch wirken, wird angenommen, dass Bildung und Ablagerung dieser Proteine zum Untergang von Neuronen wesentlich beitragen. Molekularbiologische Studien lassen zudem vermuten, dass auch genetisch bedingte Störungen im APP-Stoffwechsel mit konsekutiver Überexpression des Proteins, sowie eine pathologische enzymatische Spaltung mit vermehrter Bildung des A $\beta$  (1-42) wesentliche Voraussetzungen für die neuronale Schädigung sind. Dieser Prozess wird jedoch wahrscheinlich durch eine komplexe Interaktion sowohl genetischer als auch umweltbedingter Faktoren initiiert und moduliert, die im Einzelnen noch nicht vollständig verstanden sind.

In genetischer Hinsicht sind nach heutigem Kenntnisstand vier Gene an der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz wesentlich beteiligt (Tandon et al., 2000; Blacker und Tanzi, 1998). Dabei spielen das APP-Gen (Chromosom 21), sowie die Gene für das Presenilin 1 und 2 (Chromosom 14 bzw. 1) vermutlich in erster Linie bei der Entstehung der relativ seltenen familiären Form der Erkrankung eine Rolle. Die weitaus häufigere sogenannte sporadische Form der Alzheimer-Demenz wird dagegen mit dem Apolipoprotein-E-Gen (Chromosom 19) in Verbindung gebracht, das beim Menschen in drei allelischen Varianten auftritt ( $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4). Apolipoprotein-E besitzt *in vitro* eine hohe Affinität zu A $\beta$ , was auf eine mögliche Bedeutung dieses Proteins beim Metabolismus der Plaque-Komponenten hinweist (Übersicht bei: Förstl et al., 1994). Es wird vermutet, dass insbesondere das Apolipoprotein-E4 die Bildung von Amyloid-Plaques sowie den Übergang von diffusen Amyloidablagerungen zu pathogenetisch relevanten neuritischen Plaques in ungünstiger Weise modifiziert. Unklar ist, ob Individuen mit einem  $\epsilon$ 4-Allel tatsächlich ein höheres allgemeines Erkrankungsrisiko aufweisen und ob das Vorhandensein von Apolipoprotein-E4 die Progression der Erkrankung beschleunigt. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung erscheint es jedoch wahrscheinlich, dass der Apo-E-Genotyp am ehesten das Ersterkrankungsalter der Alzheimer-Demenz modifiziert, insofern  $\epsilon$ 4-Träger durch einen früheren Erkrankungsbeginn gekennzeichnet sind (Heun und Papassotiropoulos, 1999).

Die heuristische Bedeutung der Amyloidkaskadenhypothese für die Entwicklung neuer Therapiestrategien ist kaum zu überschätzen. Mögliche Angriffsorte ergeben sich vor allem durch eine Beeinflussung der Aktivität der  $\beta$ -Sekretase (Citron, 2002), durch A $\beta$ -Fibrillierungshemmer (Permanne et al., 2002), aber auch durch eine „Impfung“ mit konsekutiver Antikörperbildung gegen A $\beta$  (Hock et al., 2002). Die Aktivität der  $\beta$ -Sekretase könnte einerseits

direkt gehemmt werden. Andererseits ist ihre Aktivität vermutlich von der cerebralen Konzentration des 24-Hydroxycholesterins abhängig, die nach ersten Studien durch Statine reduziert werden kann (Fassbender et al., 2001; Schönknecht et al., 2002; Sjögren et al., 2003; Vega et al., 2003). A $\beta$ -Fibrillierungshemmer dagegen sollen die Konformationsänderung des löslichen A $\beta$  in eine Beta-Faltblattstruktur und damit seine Aggregation zu amyloiden Plaques erschweren (Permanne et al., 2002). Die „Impfung“ führt zu einer Immunkompetenz gegenüber freiem und aggregiertem A $\beta$ , wodurch sowohl die Plaquetbildung verhindert als auch freies „amyloidogenes“ A $\beta$  aus dem Organismus entfernt werden soll (Schenk et al., 1999). Der Beleg der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser putativen Therapieansätze steht z.Zt. noch aus (Lahiri et al., 2003).

Auch der Zusammenhang von Nervenzelltod, Ablagerung neuritischer Plaques und Bildung der Neurofibrillenbündel ist bisher nur in Umrissen bekannt. Ähnlich wie die neuritischen Plaques sind jedoch auch die Neurofibrillenbündel aus einem wesentlich kleineren Vorläuferprotein – dem sogenannten  $\tau$ -Protein – zusammengesetzt. Das  $\tau$ -Protein ist im physiologischen Zustand Mikrotubuli-assoziiert und hat die Funktion, die am axonalen Transport beteiligten Mikrotubulinstrukturen zu stabilisieren. Infolge der bei der Alzheimer-Demenz auftretenden pathologischen Hyperphosphorylierung des  $\tau$ -Proteins kann es diese Funktion nicht mehr suffizient wahrnehmen. Es kommt zu einer Destabilisierung der axonalen Zytoskelettstruktur und konsekutiver Beeinträchtigung des axonalen Transportes. Hierdurch und durch die im Zusammenhang mit der Neurofibrillenbildung stehende zunehmende metabolische Beeinträchtigung der Zelle tragen die Folgen der erhöhten  $\tau$ -Phosphorylierung wahrscheinlich mittelbar zum Untergang der Neurone bei (Arendt, 1999).

In welcher Beziehung stehen jedoch die morphologischen Veränderungen im Gehirn zur Ausprägung der klinischen Symptomatik? Schon die Ergebnisse der frühen klinisch-neuropathologischen Korrelations-Untersuchungen von Grünthal (1927) wiesen dabei auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der klinischen Störung und dem Ausmaß der kortikalen histologischen Veränderungen (Gliose, Zahl der senilen und neuritischen Plaques und Neurofibrillenbündel) hin. Blessed et al. (1968) bestätigten diese Befunde in einer sehr umfassenden Studie, mit der sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zahl seniler Plaques in verschiedenen Kortextbereichen und der globalen Beeinträchtigung kognitiver Funktionen darstellten. Diese Ergebnisse wurden in den folgenden Dekaden durch weitere klinisch-pathologische Korrelationsstudien in ähnlicher Form repli-