

## 2.4 Neurobiologische Korrelate der Alzheimer-Demenz

Fakt ist, dass die neurobiologischen Korrelate der Alzheimer-Demenz, welche die sogenannten Alzheimer-Plaques, Neurofibrillen und den Verlust der funktionsfähigen Neuronen subsumieren, sowohl bei anderen dementiellen Zuständen, als auch bei nicht dementen Personen nachgewiesen werden konnten (FÖRSTL, KURZ & HARTMANN: 2009). Die in diesem Zusammenhang beschriebenen extrazellulären Plaques bestehen primär aus  $\beta$ -Amyloid und ( $A\beta$ )-Peptiden, welche durch die proteolytische Spaltung des längeren Amyloid-Vorläufers Proteins (APP) entstehen (WIRTHS & BAYER: 2009). Die Ablagerung von Amyloid im Gewebe als Plaques und in den Hirngefäßen durch Abbaustörungen des im zentralen Nervensystems ubiquitär vorhandenen APP, sowie von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in den Nervenzellen, ihren Neuropilfäden und um die Amyloiddeposits, liegt der gängigen Erklärung zur Neuropathologie der Alzheimer-Demenz zugrunde (JELLINGER: 2005). Neueste Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die  $A\beta$ -Peptide, welche innerhalb der Neuronen aggregieren und nicht in Form des extrazellulären Plaques abgelagert werden, zu einer hippokampal und kortikal betonten Hirnatrophie führen (HYMAN ET AL.: 1984). Die auf diesen Resultaten basierende  $\beta$ -Amyloid-Kaskade scheint eine vernünftige Basis für die Entwicklung von entsprechenden Therapiestrategien zu bilden. Die intrazellulären Mechanismen und nicht die Plaques bei der  $A\beta$ -induzierten Pathologie der Alzheimer-Demenz scheinen in diesem Zusammenhang entscheidend zu sein. Während das  $\beta$ -Amyloidpeptid neurotoxisch wirkt, bindet sich das Tau-Protein an die Mikrotubuli und führt in weiterer Folge durch eine synchron stattfindende Interaktion zu Gewebsschädigungen (BRAAK & BRAAK: 1991).

### 2.4.1 Amyloid-Plaques

Wie bereits angesprochen, handelt sich bei den beschriebenen Amyloid-Plaques um zerebrale Ablagerungen des  $A\beta$ -Peptids der insbesondere 40 und 42 Aminosäuren langen Varianten  $A\beta_{40}$  und  $A\beta_{42}$ , die nach proteolytischer Spaltung aus dem Membranprotein APP entstehen.

Im Allgemeinen werden jene Plaques in neuritische (senil) und nicht-neuritische differenziert. Im Gegensatz zu den diffusen, nicht-neuritischen Plaques, enthalten erstere einen Amyloid-Kern, welcher vor allem in der grauen Hirnmasse vorkommt. Im Gegensatz dazu kommt es in der Umgebung senilen Plaques zu einer reaktiven Zunahme von Mikroglia und Astrozyten. Diesen wird eine pathogene Bedeutung nachgesagt wird (SELKOE: 2001). Diese extrazellulären Ablagerungen werden nach SHANKER ET AL. (2007) in Verbindung mit hirnphysiologischen Veränderungen gebracht und scheinen durch intrazelluläre Vorläuferformen bedingt zu sein (WALSH & SELKOE: 2007).

#### *2.4.2. Tau-Protein-Fibrillen*

Die Tau-Proteine dienen als Stabilisator im zytoskelettalen Systems und sind somit an den intrazellulären Transportmechanismen beteiligt. Da es bei der Alzheimer-Demenz zu abnormen Phosphorylierungen dieser Proteine kommt: somit wird ein axonaler Transport der Informationen behindert. Diese hyperphosphorylierten Tau-Proteine aggregieren in weiterer Folge zu fibrillären Bündeln, welche als Auslöser eines kompromittierten Zellmetabolismus diskutiert werden (BLENNOW ET AL: 2006). Es scheint jedoch, dass das alleinige Vorkommen der Tau-Protein-Fibrillen keine spezifizierte Alzheimer-Pathologie induziert (LEWIS ET AL: 2001).

### **2.5 Pathogenese**

Nur bei etwa 5-8 % aller Patienten, welche eine autosomale Alzheimer-Form aufweisen, führen Punktmutationen der Sekretasen Presenilin 1 und 2 oder das APP-Gen am Chromosom 21 durch noch nicht vollständig verstandene Einflüsse der genotypischen Konstellation des ApoE $\epsilon$ 4-Allels zur verstärkten Bildung von  $\beta$ -Amyloid mit 42 statt 40 Aminosäuren (JELLINGER: 2005). Die kausalen Interaktionen zwischen der angesprochenen Tau- und Amyloidpathologie sind bis dato noch ungeklärt.