

Einführung

Weltweit litten im Jahr 2025 mindestens 50 Millionen Menschen an einer Demenz, davon ca. 1,8 Millionen in Deutschland (Deutsche Alzheimer Gesellschaft¹). Häufigste Ursache des Demenzsyndroms ist in bis zu zwei Dritteln der Fälle die Alzheimer-Krankheit. Trotz dieser beeindruckenden Zahlen und intensiver Bemühungen in Forschung und Entwicklung gab es jedoch im Indikationsgebiet Alzheimer seit der Zulassung lediglich symptomatisch wirksamer Arzneimittel vor nunmehr drei Jahrzehnten keine nennenswerten Innovationen mehr.

Das mag verwundern, denn seit ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1906 handelt es sich bei der Alzheimer-Krankheit um eine neuropathologisch klar definierte Hirnerkrankung, die durch einen (regional unterschiedlich) ausgeprägten Nervenzell- und Synapsenverlust sowie durch die Ablagerung von aggregiertem A β -Protein (amyloide Plaques) und Tau-Protein (neurofibrilläre Bündel) gekennzeichnet ist. Der seit den frühen 1990er Jahren in der Grundlagenforschung dominierenden Amyloid-Kaskaden-Hypothese zufolge, besitzt dabei insbesondere die 42 Aminosäuren umfassende amyloidogene Variante des A β -Proteins zentrale pathogenetische Bedeutung. Parallel dazu setzte sich in den letzten Jahren die Erkenntnis durch, dass die Neurodegeneration bei der Alzheimer-Krankheit nicht monokausal und linear (ausschließlich) durch die Bildung und Ablagerung toxischer A β -Varianten erklärt werden kann, sondern auf komplexeren Zusammenhängen beruht, bei denen neben dem hyperphosphorylierten Tau-Protein auch neurometabolische und immunologische Prozesse eine Rolle spielen.

Je klarer sich die komplexe Pathogenese in den vergangenen Jahrzehnten abzeichnete, desto größer wurde die Hoffnung, pharmakologisch gezielt und damit krankheitsmodifizierend in den der Demenz zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess eingreifen zu können, um die Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium aufhalten oder zumindest abbremsen zu können.

Mit der klinischen Verfügbarkeit neuartiger Anti-Amyloid-Therapien eröffnet sich nun erstmals auch in Deutschland diese Option und insofern scheint es nicht übertrieben, vom Beginn einer neuen Ära in der pharmakologischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu sprechen.

Bislang liegen jedoch (außerhalb von klinischen Studien) nur spärliche Anwendungserfahrungen mit den neuen Substanzen vor, sodass sich praktisch tätige

1 <https://www.deutsche-alzheimer.de/ueber-uns/presse-und-aktuelles>, Zugriff: 17–09.2025.

Ärzte², versorgende Institutionen sowie Betroffene und ihre Familien vor einer möglichen Therapie zahlreichen Fragen gegenübersehen. Diese erreichten in der letzten Zeit in zunehmender Zahl auch die Herausgeber dieses Bandes.

Vor dem Hintergrund dieser Erfahrung möchten wir mit dem vorliegenden Kompendium dem angesprochenen Informationsbedürfnis auf mehreren Ebenen Rechnung tragen. Neben den theoretischen Grundlagen werden dabei insbesondere zentrale Erkenntnisse zur klinischen Wirksamkeit, Erfordernisse der Diagnostik und des Therapie-Monitorings sowie die korrekte Indikationsstellung fundiert und praxisnah vermittelt. Aber auch drängende gesundheitsökonomische, logistische und ethische Fragen des Einsatzes der neuen Substanzen speziell im deutschen Versorgungskontext sollen dabei nicht zu kurz kommen.

In ► Teil I wird zunächst ein aktueller Überblick über die pathogenetischen Ursachenmodelle der Alzheimer-Krankheit gegeben, auf denen die krankheitsmodifizierenden Therapien basieren, inkl. der Amyloidkaskade und der Rolle des Tau-Proteins (► Kap. 1). Aufbauend auf diesen molekularen Grundlagen werden jene Substanzen vorgestellt, die gezielt dafür entwickelt wurden, kausal und damit hemmend in den pathogenetischen Prozess einzugreifen (► Kap. 2). Neben der Pharmakodynamik werden dabei auch zentrale Ergebnisse klinischer Studien vorgestellt, die für zwei der krankheitsmodifizierenden Substanzen zwischenzeitlich zur Zulassung in zahlreichen Ländern, darunter auch die Staaten der Europäischen Union, geführt haben (Lecanemab und Donanemab). Es werden aber auch weitere Substanzen behandelt, die sich in einem fortgeschrittenen klinischen Entwicklungsstadium befinden und damit als Kandidaten für eine zukünftige Zulassung gelten können.

In ► Teil II – dem zentralen Teil des Buches – wird ausführlich auf praktische Fragen der Behandlung eingegangen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf einer Therapie mit monoklonalen Anti-Amyloid-Antikörpern – dem einzigen bisher in Deutschland zugelassenen therapiemodifizierenden Behandlungsverfahren. Die korrekte Indikationsstellung (► Kap. 3) sowie Therapiedurchführung und Behandlungs-Monitoring (► Kap. 4) werden in enger Anlehnung an international konsentrierte Diagnosekriterien, Vorgaben im Rahmen der Zulassung sowie Experten-Empfehlungen zur angemessenen Anwendung (sogenannte *Appropriate Use Recommendations*) dargestellt. Die wichtige Rolle, die Blut- und Liquor-basierte Biomarker (► Kap. 5), Amyloid-PET (► Kap. 6), MRT-Diagnostik (► Kap. 7) und Gendiagnostik (► Kap. 8) in der Behandlung einnehmen, wird in den sich anschließenden Kapiteln fundiert und auf dem aktuellen Stand des Wissens vertieft.

Ethische und gesundheitsökonomische Fragen, die mit der Einführung der neuen Therapien aufgeworfen wurden, werden in ► Teil III behandelt. Hier geht es u. a. um Nutzen-Risiko-Abwägungen im Rahmen der Frühdiagnostik, Fragen der Aufklärung und Entscheidungsfindung sowie sich hieraus ergebende Anforderungen bzw. Empfehlungen für die Beratungspraxis (► Kap. 9), aber auch um Fragen der Wirtschaftlichkeit und Kosteneffektivität von Frühdiagnostik und

2 Zugunsten einer lesefreundlichen Darstellung wird in diesem Text bei personenbezogenen Bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Diese schließt, wo nicht anders angegeben, alle Geschlechtsformen ein (weiblich, männlich, divers).

krankheitsmodifizierender Therapie aus gesundheitssystemischer Perspektive (► Kap. 10). Welche Bedeutung den neuen Therapie-Optionen aus Sicht der Betroffenen und Angehörigen zukommt, wird in dem sich anschließenden Beitrag von Weiß et al. (durchaus kritisch) beleuchtet (► Kap. 11).

Der Einsatz der neuen Therapien ist jedoch nicht nur von ethischen und ökonomischen, sondern auch von logistischen und organisatorischen Herausforderungen begleitet (Stichwort »System Readiness«). Was dies im Einzelnen für den deutschen Versorgungskontext bedeutet, wird in ► Teil IV behandelt. Neben einem analytischen Blick auf die logistischen Voraussetzungen (► Kap. 12) kommen hier die jeweils spezifischen Versorgerperspektiven der Hausärzte (► Kap. 13), der (neuropsychiatrischen) Fachärzte (► Kap. 14), der Gedächtnisambulanzen (► Kap. 15) und der Versorgungskliniken (► Kap. 16) zur Sprache, wobei auch Hindernisse für eine breite Einführung der innovativen Therapien sowie Anforderungen, um diesen zu begegnen, diskutiert werden.

Einen Blick in die Zukunft der krankheitsmodifizierenden Therapien der Alzheimer-Krankheit, die neben einer (zusätzlichen) gezielten Behandlung von Tau und anderen neurodegenerativ relevanten Proteinen auch weitere Kombinations-therapien beinhalten könnte, wagen abschließend Hock et al. (► Kap. 17). Dieser ist (im Sinne der Herausgeber) von vorsichtigem Optimismus geprägt und verbunden mit der Hoffnung, dass wir erst am Anfang einer Entwicklung stehen, die der Alzheimer-Krankheit eines Tages ihren einstigen Schrecken nehmen wird.

Die Herausgeber, im Dezember 2025

Johannes Pantel

Stefan Teipel

Lutz Frölich

I Grundlagen

1 Molekulare Grundlagen und pathogenetische Modelle der Alzheimer-Krankheit

Rupert Sandbrink und Lutz Frölich

Zusammenfassung

Nachdem in den 1980er Jahren das Amyloid- β ($A\beta$) als Hauptbestandteil der für die Alzheimer-Krankheit typischen senilen Plaques identifiziert worden war, wurde Anfang der 1990er-Jahre die Amyloid-Kaskaden-Hypothese (AKH) formuliert, die seitdem das dominierende molekulare Modell zur Pathogenese der Alzheimer-Krankheit darstellt. Die Hypothese geht davon aus, dass eine Störung in der Balance zwischen Produktion von $A\beta$ aus dem Vorläuferprotein APP und der $A\beta$ -Clearance (aus dem Hirngewebe) eine initiale Rolle in der Krankheitsentwicklung spielt, indem eine die Clearance übersteigende $A\beta$ -Produktion zur Bildung von $A\beta$ -Aggregaten führt. Hierbei besitzen insbesondere die längeren, stärker aggregierenden Formen ($A\beta_{42}/A\beta_{43}$) eine zentrale Rolle: Zunächst bilden sich lösliche Oligomere, dann Protofibrillen, dann nicht mehr lösliche Fibrillen und später fibrilläre Plaques. Die löslichen $A\beta$ -Aggregate (Oligomere und Protofibrillen) führen zur synaptischen Dysfunktion und lösen eine Kaskade nachgeschalteter pathologischer Ereignisse aus, darunter eine abnorme Hyperphosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Tau-Proteins, was dessen Bindung an Mikrotubuli schwächt und zur Bildung der »neurofibrillären Tangles« führt, dem zweiten histopathologischen Merkmal der Alzheimer-Krankheit. $A\beta$ -Aggregation bewirkt zudem eine chronische Aktivierung von Mikroglia, sodass die Neuroinflammation als weiteres zentrales pathophysiologisches Merkmal der Alzheimer-Krankheit hinzukommt. Diese ist nicht nur Reaktion, sondern auch Katalysator der Progression der Alzheimer-Krankheit. Diese pathologischen Veränderungen und Prozesse und die hieraus resultierende Neurodegeneration verstärken sich gegenseitig, betreffen zunehmende Bereiche im Gehirn und führen zum klinischen Bild der manifesten Alzheimer-Krankheit im Sinne einer prodromalen Demenz mit charakteristischem Verlauf.

1.1 Historische Entwicklung und »Amyloid-Kaskaden-Hypothese« (AKH)

Die Alzheimer-Krankheit wurde erstmals 1906 von Alois Alzheimer beschrieben, der bei einer Patientin mit fortschreitender Demenz charakteristische histopathologische Veränderungen im Gehirn beobachtete: extrazelluläre Ablagerungen und intrazelluläre Faserbündel. Diese Befunde wurden später als senile Plaques und neurofibrilläre Tangles identifiziert. Jahrzehntlang blieb die molekulare Zusammensetzung dieser Strukturen unklar, bis in den 1980er-Jahren Fortschritte in der biochemischen Analyse zur Identifikation des Hauptbestandteils der Plaques führten: einem kleinen, hydrophoben Peptid namens Amyloid- β (A β) (Glenner & Wong, 1984; Masters et al. 1985). Parallel dazu wurde das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau als Hauptbestandteil der neurofibrillären Tangles erkannt (Grundke-Iqbal et al., 1986). Diese Entdeckungen markierten den Beginn einer intensiven Forschung zur molekularen Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. Die Identifikation des Vorläuferproteins von A β , dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) (Kang et al., 1987), und die Aufklärung seiner Spaltungsmechanismen, darunter die proteolytische Freisetzung von A β durch β - und γ -Sekretasen, legten den Grundstein für die Formulierung pathogenetischer Modelle, die von einer zentralen Rolle von A β als initialen Trigger der Alzheimer-Pathologie ausgehen.

Die AKH wurde Anfang der 1990er-Jahre von Hardy und Higgins formuliert und bildet seither das dominierende molekulare Modell zur Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. Die Hypothese geht davon aus, dass eine Störung in der Balance zwischen Produktion von A β aus dem Vorläuferprotein APP und der Clearance (aus dem Hirngewebe) von A β eine initiale Rolle in der Krankheitsentwicklung spielt. Diese A β -Dyshomöostase – im Sinne einer die Clearance übersteigende A β -Produktion – führt zur Bildung von A β -Aggregaten, wobei insbesondere die längeren, stärker aggregierenden Formen (A β 42/A β 43) eine zentrale Rolle besitzen: Zunächst bilden sich lösliche Oligomere, dann Protofibrillen, dann nicht mehr lösliche Fibrillen und später fibrilläre Plaques. Es sind wohl die löslichen Oligomere und Protofibrillen, die eine Kaskade nachgeschalteter pathologischer Ereignisse auslösen, darunter Tau-Pathologie, synaptische Dysfunktion, Neuroinflammation und Neurodegeneration. Diese pathologischen Veränderungen und Prozesse verstärken sich gegenseitig, betreffen zunehmende Bereiche im Gehirn, und führen zum klinischen Bild der manifesten Alzheimer-Krankheit im Sinne einer progredienten Demenz mit charakteristischem Verlauf (Hardy & Higgins, 1992; Selkoe & Hardy, 2016) (► Abb. 1.1).

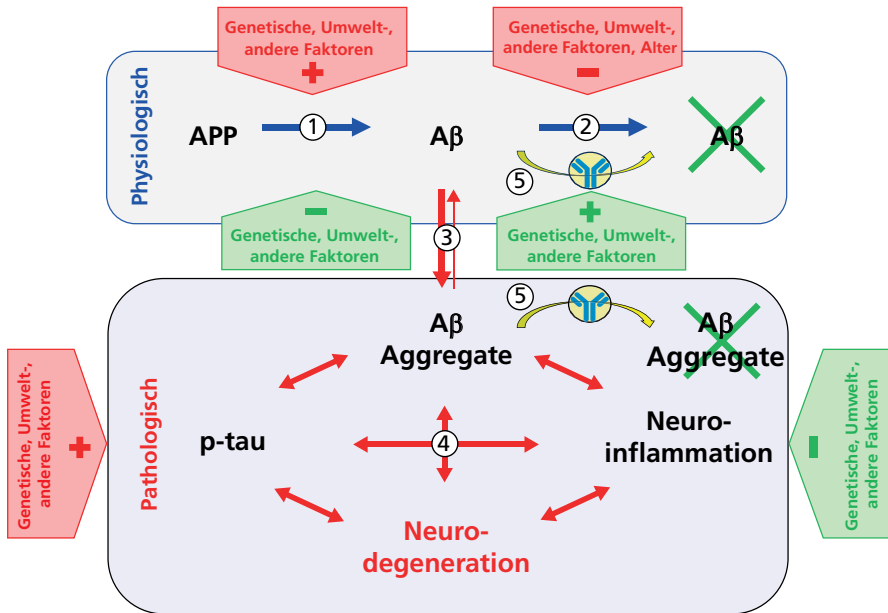


Abb. 1.1: Vereinfachtes Schema der Amyloid-Kaskade entsprechend der Amyloid-Kaskaden-Hypothese (AKH).

Eine Störung in der Balance zwischen Produktion von Aβ aus dem Vorläuferprotein APP (1) und der Aβ-Clearance (2) führt zur Bildung von Aβ-Aggregaten (3), wobei insbesondere die längeren, stärker aggregierenden Formen (Aβ42/Aβ43) eine zentrale Rolle besitzen. Zunächst bilden sich lösliche Oligomere, dann nicht mehr lösliche Fibrillen und später fibrilläre Plaques (im vereinfachten Schema nicht abgebildet). Die löslichen Oligomere und Protofibrillen lösen eine Kaskade nachgeschalteter pathologischer Ereignisse aus (4), darunter Tau-Pathologie, synaptische Dysfunktion, Neuroinflammation und Neurodegeneration, die sich gegenseitig verstärken und zur Alzheimer-Krankheit führen. Genetische und Umweltfaktoren, sowie andere Prozesse – zu denen insbesondere die im Alter eingeschränkte Aβ-Clearance über das glymphatische System gehört – beeinflussen die Aβ-Homöostase und die Kaskade der durch Aβ-Aggregate ausgelösten pathologischen Ereignisse (Beispiele im Text). Immuntherapeutika (monoklonale Antikörper) binden an Aβ-Aggregate und bewirken deren Eliminierung über die zelluläre Aβ-Clearance (5).

1.2 Molekulare Grundlagen der AKH und genetische Evidenz

APP kann über zwei unterschiedliche Stoffwechselwege metabolisiert werden: Im nicht amyloidogenen Weg erfolgt die proteolytische Spaltung durch α-Sekretase

innerhalb der A β -Sequenz, wodurch die Bildung von A β verhindert wird. Im amyloidogenen Weg hingegen wird APP zunächst durch β -Sekretase und anschließend durch γ -Sekretase sequenziell gespalten, was zur Bildung von A β führt. Die Schnittstelle der γ -Sekretase variiert dabei, sodass sowohl kürzere A β -Formen entstehen können (in erster Linie A β 40), die eine geringere Aggregationsneigung besitzen und weniger toxisch sind, oder die stärker aggregierenden längeren A β -Formen A β 42 und A β 43.

Die Aufklärung der genetischen Ursachen für eine autosomal-dominante Alzheimer-Krankheit mit frühem Erkrankungsbeginn (familiäre Alzheimer-Demenz, FAD) belegt die ursächliche Rolle von A β bei FAD. Alle bekannten FAD-Mutationen betreffen Gene des APP-Metabolismus, entweder das APP selbst oder Untereinheiten der γ -Sekretase, die Preseniline (PSEN1, PSEN2). Diese Mutationen verschieben die A β -Produktion zugunsten der längeren, leichter aggregierenden Varianten (A β 42/A β 43), oder aber sie erhöhen die A β -Produktion insgesamt (so die sog. »Schwedische Mutation« im APP). Menschen mit einer überzähligen Kopie des auf Chromosom 21 kodierten APP-Gens – insbesondere im Rahmen einer Trisomie 21 – zeigen ebenfalls eine übermäßige A β -Produktion und entwickeln nahezu obligat bereits im mittleren Lebensalter eine Alzheimer-typische Amyloidose und Demenz.

Umgekehrt gibt es auch genetische Varianten, die zu einer verminderten A β -Produktion und zu einem verminderten Risiko für die Alzheimer-Krankheit führen: So schützt eine seltene, »isländische« APP-Variante (A673T) vor Alzheimer-Erkrankung und kognitivem Abbau, indem sie die Spaltung durch die β -Sekretase – die auch als »Beta-Site APP Cleaving Enzyme«, kurz BACE, bezeichnet wird – und damit die A β -Produktion insgesamt hemmt (Selkoe & Hardy, 2016; Bellenguez et al., 2022).

Mittlerweile gibt es auch ein gutes Verständnis dafür, wie ApoE- ϵ 4 sich auf den A β -Metabolismus auswirkt. Das ApoE- ϵ 4-Allel ist der stärkste genetische Risikofaktor für die sporadische Alzheimer-Krankheit. Träger einer Kopie haben ein etwa 3-fach, Träger von zwei Kopien ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nichtträgern. ApoE- ϵ 4 beeinflusst in mehrfacher Hinsicht den APP-Metabolismus und die A β -Homöostase: So fördert ApoE- ϵ 4 die amyloidogene Spaltung des APP, indem es die β -Sekretase-Aktivität erhöht und APP-Trafficking in lipidreiche Membrandomänen begünstigt. (Lee et al., 2021; Wang et al., 2021; Chen et al., 2025) Dadurch steigt die Produktion von A β , insbesondere der aggregationsfreudigen Form A β 42. Gleichzeitig bindet ApoE- ϵ 4 A β weniger effizient als andere Isoformen, was die Aggregation beschleunigt. Zudem wird durch ApoE die A β -Clearance stark beeinträchtigt, und ApoE- ϵ 4 verstärkt die durch die verstärkte A β -Akkumulation und -Aggregation hervorgerufenen neurodegenerativen Prozesse.

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden zudem mehr als 75 Loci identifiziert, die mit der Alzheimer-Krankheit assoziiert sind. Viele betreffen Gene, die für immunologische Proteine kodieren (z. B. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (*TREM2*), *CD33*), eine Rolle im Lipidstoffwechsel aufweisen, oder aber die Endozytose und lysosomale Funktionen betreffen. (Bellenguez et al., 2022)

Die genetischen Befunde belegen nicht nur eine kausale Rolle des A β im Sinne der AKH, sondern sind auch die Grundlage für therapeutische Angriffspunkte, zu

denen die Hemmung der β -Sekretase durch sog. BACE-Inhibitoren und die Modulation der γ -Sekretase gehören. Zudem steht die Verbesserung der Clearance von A β und der A β -Aggregate im Fokus der Therapieentwicklung, insbesondere durch aktive oder passive Immuntherapien, und die Zulassung der ersten monoklonalen Antikörper zur Behandlung einer Alzheimer-Krankheit im Frühstadium belegen die herausragende Bedeutung dieses therapeutischen Konzepts. Die Identifizierung der weiteren mit einer Alzheimer-Krankheit assoziierten Loci bilden zudem eine wichtige Basis für die Entwicklung von Alzheimer-Therapeutika mit einem anderen Wirkungsmechanismus.

1.3 A β -Homöostase und A β -Clearance

A β entsteht nicht nur unter pathologischen Bedingungen, sondern wird auch im Rahmen physiologischer Prozesse kontinuierlich produziert. Die Balance zwischen Produktion und Clearance ist daher entscheidend für die Aufrechterhaltung der neuronalen Homöostase, führt doch eine die Clearance übersteigende A β -Produktion (insbesondere der längeren Formen) zur A β -Akkumulation und -Aggregation und letztlich zur Neurodegeneration.

Ein zentraler Mechanismus zur Entfernung von A β ist das glymphatische System – ein glia-gestütztes Netzwerk, das den interstitiellen Raum des Gehirns durchströmt und Abfallprodukte über perivaskuläre Wege in den Liquor ableitet und erstmalig 2012 beschrieben wurde. (Nedergaard et al., 2012). Das glymphatische System ist insbesondere während des Schlafs aktiv, wobei Tiefschlafphasen eine entscheidende Rolle spielen. Studien zeigen, dass die Clearance von A β im Schlaf deutlich erhöht ist, was auf eine gesteigerte Funktion des glymphatischen Systems in diesen Phasen zurückzuführen ist. Mit zunehmendem Alter nehmen die Dauer und Qualität der Tiefschlafphasen ab, was zu einer reduzierten Effizienz der A β -Entsorgung führen kann. Diese altersbedingte Einschränkung des glymphatischen Systems könnte ein wesentlicher Faktor für die Assoziation zwischen Alter und Alzheimer-Erkrankung sein. (Iliff et al., 2013) (Varga, 2025).

Zudem übernehmen Mikroglia in einem frühen, regulierten Aktivierungsmodus eine entscheidende Funktion bei der Entfernung von A β -Peptiden und deren Aggregaten und tragen somit wesentlich zur A β -Clearance bei – dies wird auch als »zelluläre A β -Clearance« bezeichnet. Sie erkennen und phagozytieren lösliche A β -Oligomere sowie Plaques über spezifische Rezeptoren wie TREM2, CD36 oder Fc-Rezeptoren. Nach der Aufnahme erfolgt der Abbau in Lysosomen, unterstützt durch Autophagie-Mechanismen. Studien an Tiermodellen und postmortalen Geweben von Alzheimer-Patienten zeigen, dass eine effiziente A β -Clearance durch Mikroglia die Plaque>Last reduziert und neurotoxische Effekte abmildert. Auch genetische Faktoren wie TREM2-Varianten (R47H, R62H und T96K) beeinflussen diese Fähigkeit, indem sie zu einem Funktionsverlust des TREM2-Rezeptors oder zu Splicing-Defekten führen, was die Aktivität der Mikroglia beeinträchtigt. Da-

durch wird die protektive Immunantwort im Gehirn geschwächt, die A β -Clearance erschwert und das Alzheimer-Risiko deutlich erhöht.

Die Mikroglia sind zudem ganz wesentlich für die therapeutische Wirksamkeit der neuen Immuntherapien Lecanemab (Leqembi[®]) und Donanemab (Kisunla[™]), die A β gezielt binden und so die A β -Clearance aus dem Gehirn fördern (► Kap. 2). Lecanemab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper, der mit hoher Selektivität an lösliche A β -Protofibrillen bindet – also an toxische Aggregate, die sich in einem frühen Stadium der Plaque-Bildung befinden. Diese Spezies gelten als besonders neurotoxisch, da sie Synapsen schädigen und die Tau-Pathologie antreiben. Durch die Bindung an Protofibrillen verhindert Lecanemab deren weiteres Aggregieren zu fibrillären Plaques und markiert bestehende Aggregate für die Immun-Clearance. Die Entfernung erfolgt dann über Fc-vermittelte Aktivierung von Mikroglia: Nach der Opsonierung der A β -Aggregate binden Mikroglia über Fc γ -Rezeptoren an den Antikörper und initiieren Phagozytose. Donanemab ist ebenfalls ein IgG1-Antikörper, richtet sich aber gegen eine N-terminal verkürzte, Pyroglutamat-modifizierte Form von A β (pGlu3-A β), die in reifen Plaques vorkommt und besonders stabil ist. Durch die Bindung an diese modifizierte Form markiert Donanemab bestehende Plaques für die Immun-Clearance.

Auch ApoE hat einen Einfluss auf die A β -Produktion, Aggregation und Clearance. Bei der Entfernung von A β wirkt ApoE- ϵ 4 doppelt negativ: Es verlangsamt den glymphatischen Abfluss von A β über mehrere Mechanismen, so wurde eine strukturelle Schrumpfung und Funktionsstörung der meningealen Lymphgefäße beschrieben. Diese »meningeale Lymphosklerose« reduziert den Abfluss von A β und anderen Makromolekülen und begünstigt so deren Akkumulation im Gehirn.

1.4 Toxizität des aggregierten A β als Trigger der neurodegenerativen Prozesse

Unter physiologischen Bedingungen liegt A β überwiegend als lösliches Monomer vor, das korrekt gefaltet ist und möglicherweise regulatorische Funktionen an der Synapse erfüllt. Im Rahmen der Alzheimer-Pathogenese kommt es zu einer konformationellen Instabilität einzelner A β -Moleküle. Bereits im Monomer-Zustand können strukturelle Veränderungen auftreten, die eine β -Faltblatt-reiche Konformation begünstigen – ein prä-aggregativer Zustand, der als Ausgangspunkt für die Oligomerisierung gilt. Diese fehlgefalteten, aber noch nicht aggregierten A β -Monomere stellen eine kritische Übergangsform dar, da sie als »Seeds« für die Ausbildung toxischer Oligomere fungieren können. (Penke, 2020; Zampar, 2024)

Die Aggregation verläuft über ein dynamisches Gleichgewicht, in dem Monomere, Oligomere, Protofibrillen und Fibrillen miteinander in Beziehung stehen. Eine die Clearance übersteigende A β -Produktion führt zu einer Verschiebung