Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neuropathologie der Demenzen

Jellinger KA

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2001; 2 (1), 7-31

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

76. Jahrestagung
DGNC
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Joint Meeting mit der Französischen Gesellschaft für Neurochirurgie
© Westend61; naka – stock.adobe.com
2025
1.–4. Juni
HANNOVER
www.dgnc-kongress.de
Im Spannungsfeld zwischen Forschung und Patientenversorgung
PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
64. JAHRESTAGUNG
der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
10.–13. Juni 2026
Würzburg

K. A. Jellinger

NEUROPATHOLOGIE DER DEMENZEN

Neuropathology of dementias

Summary

A definite diagnosis of dementing disorders rapidly increasing in frequency with increasing age, despite the progress in clinical diagnosis, is often only possible by morphological examination of the brain. During the last years, neuropathological diagnosis and classification of these processes, due to recent biochemical and molecular biological data and detection of disease specific markers, e.g. extracellular and intracellular protein deposits, by modern immunohistochemistry and other techniques, have strongly increased in accuracy. Degenerative dementias respresenting the most frequent types include tauopathies – Alzheimer disease and related dementias (60–70 %), frontotemporal dementias including Pick's disease (around 10 %), progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration (rare extrapyramidal disorders with dementia) –, α-synucleinopathies – dementia with Lewy bodies (15–20 %), Parkinson's disesae with dementia-, ubiquitinopathies – rare familial frontotemporal dementias with or without motoneuron disease –, lobar atrophies without detectable markers, and Huntington's disease (polyglucosan disorder). Vascular-hypoxic dementias currently represent only the third most frequent cause (2–8 %) and can be combind with Alzheimer pathology (mixed type dementia). Transmissible spongiform encephalopathies, e.g. Creutzfeldt-Jakob disease, can be diagnosed by detection of pathogenic prion proteins. Other, partly treatable dementias are caused by a variety of disorders that only rarely need neuropathological confirmation. For many dementing disorders internationally used diagnostic criteria are available that enable a valid and standardized diagnosis. These criteria and the modern morphology findings in the major dementia disorders are reviewed in order to inform the clinician about the possibilites and limits of neuropathological diagnosis. For a better elucidation of the etiopathogenesis and the course (prognosis) of dementing disorders, further clinico-pathological correlation studies on well documented cases are necessary as a precondition for better treatment strategies. This will need close co-operation between clinician and neuropathologists.

Key words: *dementia-neuropathology, tauopathies, synucleinopathies, vascular forms – prion diseases*

ZUSAMMENFASSUNG

Die eindeutige Diagnose von mit zunehmendem Lebensalter stark ansteigenden demenziellen Erkrankungen ist trotz großer Fortschritte in der klinischen Diagnostik meist nur durch eine morphologische Untersuchung des Gehirns möglich. Die neuropathologische Diagnostik und Klassifikation dieser Prozesse hat in den letzten Jahren durch biochemische und molekularbiologische Erkenntnisse sowie den Nachweis krankheitstypischer Marker, etwa spezifischer extra- und intrazellulärer Eiweißablagerungen, durch moderne immunhistochemische und andere Techniken an Treffsicherheit stark gewonnen. Die degenerativen Demenzen als häufigste Formen umfassen Tauopathien – Alzheimer-Krankheit und verwandte Formen (60–70 %), frontotemporale Demenzen samt M. Pick (ca. 10 %), progressive supranukleäre Lähmung und kortikobasale Degeneration (seltene extrapyramidale Syndrome mit Demenz) –, α-Synucleinopathien – Demenz mit Lewy-Körpern (15–20 %), M. Parkinson mit Demenz –, Ubiquitinopathien (seltene familiäre frontotemporale Demenzen mit und ohne Motoneuronkrankheit), lobäre Atrophien ohne faßbare Marker sowie Chorea Huntington (Polyglukosan-Störung). Vaskulär-hypoxische Demenzen rangieren heute erst an 3. Stelle der Demenzursachen (2–8 %) und können mit Alzheimer-Pathologie einhergehen (sog. Mischtyp-Demenz). Übertragbare spongiforme Enzephalopathien, wie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, sind durch den Nachweis des pathogenen Prion-Proteins faßbar. Andere, teils behandelbare Demenzen sind durch unterschiedliche Erkrankungen verursacht, die seltener einer neuropathologischen Bestätigung bedürfen. Für zahlreiche demenzielle Prozesse stehen international verwendete Kriterien zur Verfügung, die eine sichere und standardisierte Diagnose gestatten. Die morphologischen Befunde bei den wichtigsten Demenzen werden in dieser Übersicht zusammengefaßt, um den Kliniker über die aktuellen Möglichkeiten und Grenzen neuropathologischer Diagnostik zu informieren. Für die Aufklärung der Ätiopathogenese demenzieller Erkrankungen und ihres Verlaufes (Prognose) sind weitere klinisch-morphologische Vergleichsstudien an gut dokumentierten Fällen als Voraussetzung für effiziente Therapien erforderlich, die einer engen Kooperation zwischen Kliniker und Neuropathologen bedürfen

EINLEITUNG

Steigende Lebenserwartung und steile Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Bevölkerung führen zu einem erheblichen Anstieg von De-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

menzerkrankungen, die heute ein wichtiges medizinisches und sozioökonomisches Problem darstellen. Unter Demenz versteht man eine erworbene Störung mehrerer kognitiver Bereiche bei bewußtseinsklaren Patienten mit Vorwiegen von Gedächtnis- und Denkstörungen, die zur Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer Alltagsaktivitäten führen [1, 2]. Das lebenszeitliche Risiko für Demenz im Alter zwischen 65 und 100 Jahren beträgt 33 % für Männer und 45 % für Frauen mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 % in der 7. bis über 4 % in der 8. Lebensdekade und einer Prävalenz ansteigend von 1,4 % in der 7. bis zu 50–60 % in der 10. Dekade, wobei sich diese in 5-Jahresabständen verdoppelt [3–5].

Die wichtigsten Ursachen der Demenzen im höheren Lebensalter sind in Tabelle 1 ersichtlich. Man unterscheidet primäre (80–90 %), d. h. degenerative, vaskuläre (VaD) und Mischtypen (AK + VaD), sowie sekundäre Formen im Rahmen anderer Erkrankungen (10–20 %). Die häufigste Demenzursache in der westlichen Welt ist die Alzheimer-Krankheit (AK) (60–70 %), gefolgt von Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) mit 15–20 % sowie selteneren Formen, wie Frontotemporal-Demenzen (FTD), Chorea Huntington (CH), Prion-Erkrankungen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) u. a. Sie sind von anderen, teils reversiblen Demenzen (1–10 %), abzugrenzen, wie Hydrozephalus, entzündliche Erkrankungen, zerebrale Raumforderungen, toxisch-metabolische Enzephalopathien u. a.

Die Diagnose von Demenzen erfordert ein schrittweises Vorgehen von

Tabelle 1: Klassifikation der Demenzen nach ihren Ursachen

1. Degenerative Demenzen (nach Biochemie)

a. Tauopathien
- M. Alzheimer (3+4-Repeat Tau-Triplet mit Amyloiddepositen)
- Senile Demenz vom Fibrillentyp (keine/seltene Amyloiddepots)
- Argyrophile Körnerkrankheit (mit/ohne Alzheimer-Läsionen)
- Progressive supranukleäre Lähmung (PSP) (4-Repeat Tau-Dublette + Exon 10)
- Kortikobasale Degeneration (wie PSP)
- Chromosom-17-gebundene familiäre Frontotemporaldemenz mit Parkinsonismus (FTDP-17) (Mutationen an Exon 9, 10, 12, 13)
- Familiäre progressive subkortikale Gliose (Neumann-Cohn Kht.) (Tau-Mutation an Chromosom 17q21–22)
- Pick-Krankheit (3-Repeat Tau-Dublette ohne Exon 10)
- Multisystem-Tauopathie mit präseniler Demenz (4-Repeat Tau)

b. α-Synucleinopathien (Erkrankungen mit Lewy-Körpern)
- Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)
- M. Parkinson mit Demenz (PDD)

c. Ubiquitinopathien
- Familiäre Frontotemporaldemenz (FTD) mit ubiquitinpositiven, taunegativen Zelleinschlüssen ohne Motoneuronenkrankheit (MND)
- Schweizer FTD-Familie mit Parkinsonismus (FTDP), ubiquitinpositive Einschlüsse ohne MND
- Motorische Systemdegeneration mit MND-Einschlußkörperdemenz (FTD + MND) (MND-Ubiquitintyp)

d. Lobäre Atrophien
- Frontotemporaldemenz (ohne Pick-Körper, ohne Tau-Pathologie)
- Primäre progressive Aphasie
- Semantische Aphasie

e. Chorea Huntington
(CAG-Trinukleotid-Wiederholungen; Polyglukosanstörung)

2. Vaskulär-hypoxische Demenzen
- Multiinfarkt-Enzephalopathie (MIE)
- Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)
- Strategische Infarktdemenz (SID)
- Leukoenzephalopathie bei zerebraler Amyloidangiopathie (CAA)
- Postanoxisch-hypoxische Enzephalopathie (Kreislauf-Atemstillstand)

3. „Mischtyp"-Demenz
- Kombination von Alzheimer-Krankheit und vaskulärer Enzephalopathie

4. Infektiös-entzündliche Ursachen

a) Prionen-Erkrankungen
(übertragbare spongiforme Enzephalopathien)
- Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD)
- Familiäre tödliche Insomnie (FFI)

b) Virale
- HIV-Demenz
- Herpes-Enzephalitis (Residuen)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Andere

c) Neurosyphilis (Progressive Paralyse)

d) Entmarkungskrankheiten
- Chronische multiple Sklerose
- Subakute sklerosierende Panenzephalitis

5. Zerebrale Raumforderungen
- Primäre Hirntumoren
- Metastasen
- Neoplastische Meningitis (paraneoplastische Enzephalitis)

6. Hydrozephalus internus
- Obstruktive vs. nichtobstruktive Form
- Normaldruck-Hydrozephalus

7. Traumatische Formen
- Schädel-Hirntrauma und Folgen
- Subduralhämatom
- Boxer-Enzephalopathie (Dementia pugilistica)

8. Toxische Ursachen
- Alkohol
- Drogen
- Medikamente (Psychopharmaka, Anticholinergika etc.)
- Schwermetalle (Blei u. a.)

9. Metabolische/nutritive Formen
- Vitamin B1-Mangel (Wernicke Enzephalopathie)
- Vitamin B12- und Folsäure-Mangel
- Schilddrüsenkrankheiten (Hypothyreose)
- Nebenschilddrüsenkrankheiten (Hypo- oder Hyperparathyreose)
- Cushing- und Addison-Syndrom
- Nierenversagen (Urämie)
- Leukodystrophien (Adreno-Leukodystrophie, metachromatische Ld., u.a.)
- Angeborene Speicherkrankheiten (Gangliosidosen u.a.)

10. Psychiatrische Ursachen
- Chronische Depression
- Chronische Schizophrenie

11. Gemischte Ursachen
- Zusammentreffen mehrerer Erkrankungen oder Prozesse

Anamnese, neuropsychiatrischen, neuropsychologischen und Laboruntersuchungen, die sich auf moderne Konsensuskriterien für verschiedene Krankheitsgruppen stützen [6–10]. Die diagnostische Trefferquote dementieller Prozesse bei Anwendung etablierter Kriterien und aktueller Zusatzbefunde liegt zwischen 50 % (für DLB) und 96 % (AK) mit einer Sensitivität für die AK gegenüber anderen Demenzformen von 63–96 % und einer Spezifität von 79–84 % [11–13]. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine fortlaufende Autopsieserie von dementen Senioren in Wien, bei welcher eine Alzheimer-Pathologie in fast 82 % und andere Demenzursachen in 18 % vorlagen (Tab. 2, 3). Die Häufigkeit von Alzheimer-Pathologie in einer fortlaufenden Autopsieserie von Patienten mit der klinischen Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen AK betrug 92,5 %, jene anderer Erkrankungen nur 6,7 % (Tab. 4).

Während sich die Klinik auf die Erfassung möglicher bzw. wahrscheinlicher Demenzursachen beschränkt, ist die eindeutige Diagnose der meisten Erkrankungen nur durch eine neuropathologische Untersuchung des Gehirns an Autopsien und/oder Biopsien möglich [11, 14]. Letztere sind mit wenigen Ausnahmen mangels therapeutischer Konsequenzen aus ethischen Gründen **unzulässig.**

Die neuropathologische Diagnostik demenzieller Erkrankungen hat in den letzten Jahren durch die Resultate moderner biochemischer und molekularbiologischer Forschung große Fortschritte gemacht. Die Nachweisbarkeit von für bestimmte Prozesse spezifischen pathologischen Eiweißablagerungen gestattet heute eine leichtere Erkennbarkeit und exakte Klassifikation morphologischer Syndrome, bessere Abgrenzung klinisch-morphologisch ähnlicher Krankheitsbilder sowie eine (semi)quantitative Erfassung und Korrelation morphologischer Befunde mit klinischen Daten. Markantes Beispiel ist die Erfassung der DLB durch den Nachweis der charakteristischen Lewy-Körper mittels spezifischer Marker und ihre Abgrenzung von der AK, wodurch sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben.

Im folgenden wird der aktuelle Stand der Neuropathologie der wichtigsten Demenzerkrankungen zusammengefaßt, um den Kliniker über die morphologischen Klassifikationskriterien und modernen Diagnosemöglichkeiten zu informieren und damit zur Verbesserung der Diagnose als Grundlage wirksamer Behandlungsstrategien beizutragen.

Tabelle 2: Morphologische Befunde einer fortlaufenden Autopsieserie dementer Senioren (1989–1999)

231 Männer/489 Frauen (Alter 54–103 Jahre)	**n**	**Prozent**
„Reine" Alzheimer-Krankheit (AK) (CERAD pos., Braak V–VI)	243	34,3
AK „reiner Plaque-Typ" (CERAD neg.)	12	1,7
„Limbischer"/„Neurofibrillen-Typ" AK (CERAD neg.) 28/23	51	7,2
AK + CVD (Status lacunaris/Infarkte/AH-Sklerose) 58/50/13	121	17,1
AK + Hirnblutungen (Amyloidangiopathie)	20	2,8
Lewy-Körper-Variante der AK (28)		
Diff. Lewy-Körper-Krankheit (26)	54	7,6
AK + Parkinson-Pathologie	15	2,1
AK + Nigraläsionen/inzidentelle Lewy-Körper (10/20)	30	4,2
Mischtyp-Demenz (AK + MIE/SAE, SID) (15/5/4)	24	3,3
AK + andere Pathologien (Tumore, MS, ALS, MSA, PSP)	10	1,4
Alzheimer-Krankheit gesamt	**580**	**81,7**
Vaskuläre Demenz (VaD) (MIE 22, SAE 20, SID 12)	54	7,6
Andere Krankheiten (M. Huntigton, FTD, JCD, andere)	72	10,1
Ohne pathologische Befunde	4	0,6
Nicht-Alzheimer-Erkrankungen gesamt	**130**	**18,3**
Gesamt	**710**	**100,0**

1. Degenerative Demenzen

Die Mehrzahl der mit oder ohne Demenz einhergehenden neurodegenerativen Erkrankungen ist durch Ablagerungen schwer löslicher filamentöser Proteine extrazellulär (senile Plaques u.a.) und intrazellulär in

Tabelle 3: Nicht-Alzheimer-Pathologien bei dementen Senioren (1989–1999)

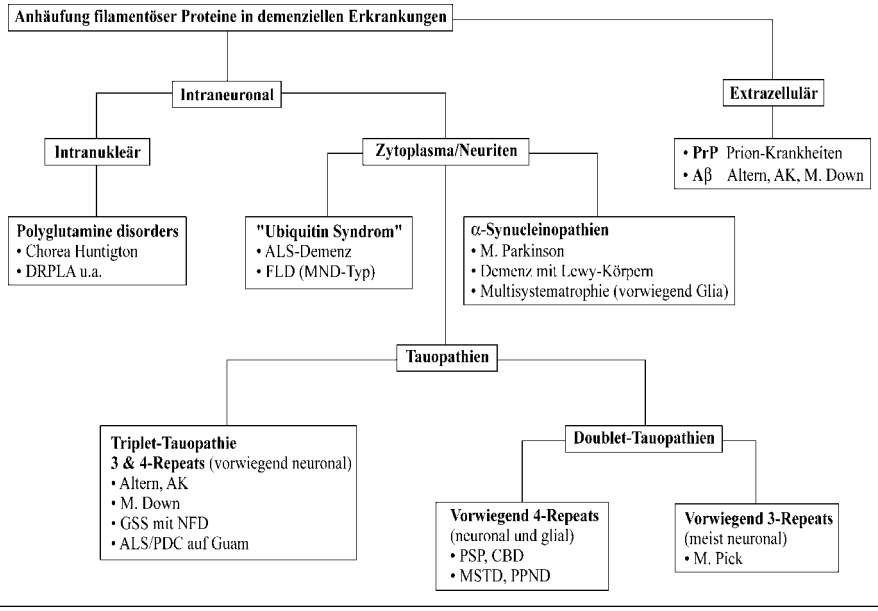
Vaskuläre Demenz (MIE 22, SAE 20, SID 12)	54
Chorea Huntigton	15
Frontotemporale lobäre Degeneration	10
Creutzfeldt-Jakob Kht. + Fam. tödl. Insomnie (1)	12
M. Parkinson + andere Pathologien (MIE)	7
M. Pick	5
Progressive supranukleäre Lähmung	3
Hirntumoren (Lymphome)	3
Symmetr. Ammonshornsklerose	3
Wernicke-Enzephalopathie	3
Kortikobasale Degeneration	2
Posttraumatische + Boxer-Enzephalopathie	4
Symmetr. Ammonshorn- + Thalamus-Sklerose	1
Chronische HSV-Enzephalitis, atyp. Panenzephalitis	2
Multisystem-Atrophie	1
Chronische Multiple Sklerose	1
Ohne pathologische Befunde	4
Gesamt	**130**

Tabelle 4: Morphologische Diagnosen einer fortlaufenden Autopsieserie von Patienten mit klinischer Diagnose möglicher oder wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit (AK) (1989-2000); Alter 55–103 Jahre

Neuropathologische Diagnosen	**n**	**%**	**M/F**	**Alter ± SD**
„Reine" AK (CERAD pos.; Braak V-VI)	187	39,8	67/120	78,2 ± 9,9
AK „reiner Plaque-Typ" (CERAD pos.)	7	1,5	1/6	81,1 ± 9,9
AK mit Hippokampussklerose	10	2,1	4/6	88,4 ± 4,4
„Limbische" AK (CERAD neg.; Braak IV)	17	3,6	4/13	85,9 ± 6,2
„Neurofibrillen-Typ" sen. Demenz (CERAD neg.)	26	5,5	8/26	87,8 ± 4,4
AK + zer. vask. Pathologie (Stat. lac., Infarkte)	99	21,1	22/77	83,3 ± 6,0
AK mit Hirnblutungen (Amyloidangiopathie)	10	2,1	2/8	81,7 ± 7,4
Lewy-Körper-Variante der AK (Braak V)	21	4,5	8/13	77,6 ± 7,7
Diffuse Lewy-Körper-Krankheit (Braak II-IV)	7	1,5	3/4	79,1 ± 12,4
AK mit Parkinson-Pathologie	10	2,1	8/2	77,8 ± 10,6
AK mit Nigra-Läsionen (ohne Lewy-Körper)	14	3,0	6/8	83,0 ± 6,1
AK mit inzidentellen subkort. Lewy-Körpern	12	2,5	6/6	81,3 ± 6,6
Mischtyp-Demenz (AK + Multiinfarktdem./SAE 8/1)	7	1,5	1/6	85,3 ± 5,2
AK mit anderer Pathologie (Tumore, MS, MSA)	8	1,7	0/8	79,2 ± 7,6
Alzheimer Krankheit gesamt	**435**	**92,5**	**147/294**	**82,0 ± 6,8**
Vaskuläre Demenz (SAE 3, SID 2)	5	1,1	3/2	83,6 ± 10,9
Andere Erkrankungen	26	5,6	4/22	70,2 ± 6,8
Ohne pathologische Läsionen	4	0,8	0/4	85,8 ± 3,2
Nicht-Alzheimer-Erkrankungen gesamt	**35**	**7,5**	**7/28**	**79,7 ± 7,0**
Gesamt	**470**	**100,0**	**154/316**	**80,8 ± 6,9**

Form zytoplasmatischer oder intranukleärer Einschlüsse gekennzeichnet, deren unterschiedlicher biochemischer Aufbau für bestimmte Krankheiten oder Krankheitsgruppen charakteristisch und diagnostisch relevant ist, obwohl einige Prozesse erhebliche Gemeinsamkeiten und Überschneidungen aufweisen, die zusätzliche diagnostische Maßnahmen zu ihrer Abgrenzung erfordern. Innerhalb dieser nach biochemischen Gesichtspunkten erfolgten Gliederung sind die Tauopathien, α-Synucleinopathien, Ubiquitinopathien und Polyglukosanstörungen am häufigsten, während für andere, ähnliche Erkrankungen charakteristische Marker bisher nicht nachweisbar sind (Abb. 1).

Abbildung 1: Anhäufung filamentöser Proteine bei demenziellen neurodegenerativen Erkrankungen. ALS/PDC: Amyotrophe Lateralskerose/Parkinson-Demenz-Syndrom; MSTD: Multisystem-Tauopathie mit präseniler Demenz; DRLPA: Dentatorubrale-pallidolysische Atrophie; PPND: Pallido-ponto-nigrale Degeneration

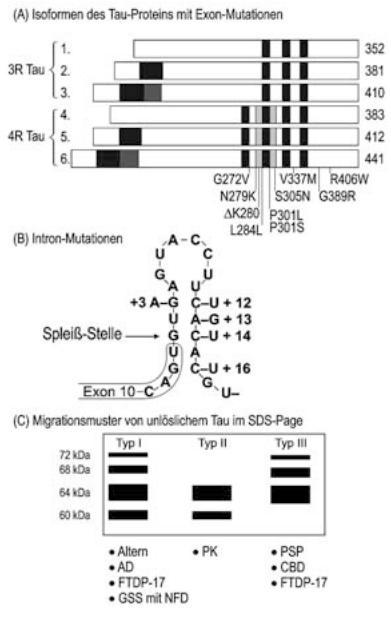


1.1 Tauopathien

Diese heterogene Krankheitsgruppe ist durch Ablagerungen des mikrotubulusbindenden Proteins Tau in Nervenzellen und ihren Fortsätzen gekennzeichnet. Mikrotubuli sind

Zytoskelettbestandteile der Neurone, die am Wachstum der Neuriten und am axonalen Stofftransport beteiligt sind. Im Gehirn des Erwachsenen werden unter normalen Bedingungen durch alternative RNS-Spaltung 6 Tau-Isoformen von einem Gen am Chromosom 17q21 transkribiert und hergestellt [14, 15]. Die Isoformen unterscheiden sich durch einen aminoterminalen Insert von 29 oder 58 Aminosäuren Länge und eine carboxyterminale Tandem-Wiederholung der mikrotubulibindenden Domänen (Abb. 2A). Durch kürzlich entdeckte Mutationen im Tau-Gen wurde die direkte Beteiligung dieses Proteins an der Entstehung verschiedener neurodegenerativer Prozesse durch Anhäufung hyperphosphorylierten Tau-Proteins in abnormen Zelleinschlüssen nachgewiesen, wobei sich aus Hirngewebsextrakten mittels Polyacrylamid-SDS-Gelelektrophorese krankheitsspezifische Migrationsmuster ergeben. Bei AK werden alle 6 Tau-Isoformen hyperphosphoryliert mit 3 Hauptbanden von 60, 64 und 69 kDa und einer schwachen Bande von 72 kDa; bei der Pick-Krankheit (PK) aggregieren 3 Tau-Isoformen mit 2 Hauptbanden von 60 und 64 kDa, bei progressiver supranukleärer Lähmung (PSP) und kortikobasaler Degeneration (CBD) hingegen 4-R-Tau-Isoformen (Hauptbanden 64 und 68 kDA und Nebenbande von 72 kDa). Die Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17) zeigt je nach der Mutationslokalisation des Tau-Gens unterschiedliche Muster ähnlich der AK (Tau-Triplet) oder der PSP/CBD (2 Hauptbanden) (Abb. 2C).

Abbildung 2: (A) Darstellung der 6 im Gehirn exprimierten Isoformen des Tau-Proteins mit den bisher bekannten Exonmutationen. (B) Bisher bekannte Intronmutationen, die zu einer Veränderung der Spleißschnittstelle nach Exon 10 führen. (C) Schematische Darstellung des Migrationsmusters der isolierten Tau-Filamente bei unterschiedlichen Tauopathien in der SDS-Page [Mod. nach 14, 15].



1.1.1 Alzheimer-Krankheit (senile Demenz vom Alzheimer-Typ)

Die AK als häufigste Demenzursache beginnt zwischen 40. und 90. Lebensjahr schleichend mit Einschränkung von Kurzzeitgedächtnis und Merkfähigkeit und führt über einen Zeitraum von 5–10 Jahren zu fortschreitender Störung höherer Hirnleistungen, Desorientiertheit, Agnosie, Apraxie, Aphasie mit letztlich Unfähigkeit, die Lebensbedürfnisse selbst zu erfüllen, und zum Tod durch Komplikationen [3, 4].

Die AK ist genetisch heterogen, mit familiärer Disposition in 25–40 %, aber nur rund 7 % familiären, meist dominant erblichen Formen mit frühem Beginn (um 30.–45. Lebensjahr) durch Punktmutationen in den Genen für Amyloidvorläuferprotein (APP) am Chromosom 21, Präsenilin (PS) 1 und 2 am Chromosom 14 und 1, die durch Störung der proteolytischen Prozessierung von APP zu gesteigerter Bildung des fibrillogenen, neurotoxischen Aβ-42-Peptids und dessen Ablagerung im Gehirn führen [16, 17]. Das Apolipoprotein (Apo)E-Gen am Chromsom 19, das beim Menschen in 3 Allelformen (ε2, 3 und 4) vorliegt, tritt bei sporadischen AK-Patienten mit spätem Beginn statistisch häufiger als bei Gesunden auf (ca. 40 % gegenüber 12–15 %) und stellt damit einen Risikofaktor für die AK dar; Träger eines ε4-Allels (Heterozygote) haben 2- bis 4faches, solche mit 2 Allelen (Homozygote) 10- bis 13faches Risiko, an AK zu erkranken, während ε2 gegen die AK schützen oder ihren Beginn verzögern soll [12, 18]. ApoE ist ein multifunktionales Molekül, das Einflüsse auf Ablagerung und Beseitigung von β-Amyloid, Stabilität der Mikrotubuli, intrazelluläre Signalvorgänge, synaptische Plastizität, Glukosestoffwechsel, oxidativen Streß und Regeneration hat, doch ist seine Rolle in der Pathogenese der AK noch unklar [18].

Die *Morphologie* der AK umfaßt (Tab. 5):

Äußerlich findet sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine diffuse, temporal betonte Hirnatrophie mit Verschmälerung der Windungen, vorwiegend im mediobasalen Schläfenlappen bzw. Hippokampus, und Erweiterung der Hirnkammern. Von den histopathologischen Merkmalen besitzen nur die beiden ersten diagnostische Relevanz:

a) Extrazelluläre Ablagerung von βA4-Amyloidprotein (Aβ), einem fibrillären Peptid aus 39–43 Aminosäuren mit β-Faltblattstruktur im Neuropil als diffuse (frühe, flaue, wolkige, nicht-fibrilläre Aβ-Deposite) primitive (runde, granuläre Aβ-Ablagerungen, oft mit randständigen dystrophen Neuriten), klassische oder Kokardenplaques (zentraler Aβ-Kern mit hellerem Hof und peripherem Kranz granulärer Aβ-Ablagerungen oft mit dystrophischen Neuriten) und „burned-out"-Plaques (Endstadien aus nacktem, dichtem Amyloidkern) sowie in Hirngefäßen als zerebrale Amyloidangiopathie.

b) Neuritische Zytoskelettveränderungen durch Ablagerung von hyperphosphorylierten mikrotubulusassoziierten Tau-Protein-Triplets in Form doppelhelixartiger unlöslicher Filamente, sog. paariger helikaler Filamente (PHF) in Nervenzellen als Neurofibrillendegeneration (NFD), in deren Fortsätzen als Neuropilfäden (NF) und in dystrophen Nervenzellendigungen um Amyloiddeposite als neuritische Plaques.
c) Fortschreitender Verlust von Synapsen und Nervenzellen in Rinde und Hippokampus infolge Schädigung des Zytoskeletts.
d) Mikrogliaaktivierung und Astrogliaproliferation [3, 11].

Die **senilen Plaques** bestehen aus Aβ, dem Produkt proteolytischer Spaltung des transmembranösen APP, das im Synapsenspalt lokalisiert ist, axonal transportiert wird und in die Synapsenfunktion eingreift [19, 20]. Es wird durch das Enzym α-Sekretase in der Mitte der Aβ-42-Sequenz gespalten und und der Amino-terminale Anteil von βAPP in den Extrazellularraum sezerniert. Anderseits wird APP durch die Enzyme β- und γ-Sekretase an seinen N- und C-Endigungen gespalten. Das führt zur Bildung eines sezernierten Aβ 40 und des unlöslichen intrazellulären Aβ-42-Pools (Abb. 3). Im normalen Altershirn werden lösliche Aβ-40- und -42-Fragmente abgelagert. Mutationen von APP-, PS1- und PS-2-Gen führen zu gesteigerter Bildung des stärker amyloidogenen und neurotoxischen Aβ-42, das wesentlich an der Plaquesbildung beteiligt ist. Aβ-42-Ablagerung an Plasmamembranen von Zellfortsätzen stellt vermutlich die Initialphase der diffusen Plaquesbildung dar, die von amorpher und fibrillärer Aβ-Deposition zwischen den Zellfortsätzen gefolgt ist [20]. Intrazelluläre Rehlregulation von APP führt vermutlich zur Anhäufung von Aβ-Peptiden in intrazellulären Kompartimenten mit Störung des APP-Verkehrs, der durch eine Kaskade pathologischer Vorgänge zur Degeneration der Pyramidenneurone führt. Verstärkte Aβ-Sekretion durch degenerierte Neurone führt zu extrazellulärer Aβ-Anäufung, die eine sekundäre Degeneration benachbarter Zellen (Neurone, Astro- und Mikroglia) verursacht (20a). Die Menge des löslichen Aβ-Pools steigt bei der AK auf das Dreifache von Alterskontrollen und bestimmt durch fortschreitenden Übergang in nichtlösliche Aβ-Peptide die Schwere der Neurodegeneration

Tabelle 5: Histopathologie der Alzheimer-Krankheit – diagnostische Merkmale

1. β-Amyloid-Ablagerungen ⟷ 1. Zytoskelettpathologie
Senile Plaques
Amyloidangiopathie
Neurone: Neurofibrillenbündel → Paarig helikale Filamente (PHF)
Dendriten: Neuropilfäden →
Dystrophe Neuriten: neuritische Plaques →

2. Verlust von Synapsen/Synapsenmarkern → 2. Strategische Ausbreitung von Zytoskelettläsionen
Allokortex (Trans/entorhinal → Hippokampus) →
→ Isokortex (Assoziationsareale) →
→ subkortikale Kerne

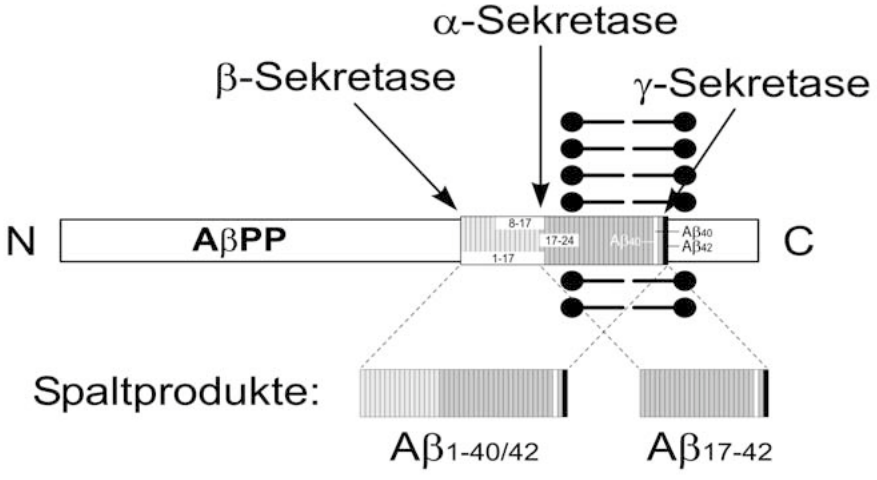
3. Neuronendegeneration, -verlust → Hirnatrophie

4. Mikrogliaaktivierung (Immun-, Entzündungsmechanismen)

5. Astrogliaproliferation – Aβ-Synthese oder -Abbau, reaktiv auf Neuronenverlust

Diagnostische Marker: (quantitativ-semiquantitativ)	**1. neuritische Plaques** **2. Neurofibrillenbündel** **3. Ausbreitungsmuster und Intensität neuritischer Läsionen**

Abbildung 3: Schema der proteolytischen Prozessierung des Aβ-Vorläuferproteins (βAPP) mit Bildung von Aβ-40 und Aβ-42. Die Bildung von Aβ in seiner gesamten Länge erfolgt durch β- und γ-Sekretase-Spaltung; die beiden Typen Aβ-40 und Aβ-42 entstehen durch Spaltung am C-Terminalfragment von βAPP, dem Substrat für γ-Sekretase [mod. nach DR Thal et al., Acta Neuropathol 2000; 100: 608-617]



[21–23]. Das kürzlich entdeckte Aβ-spaltende Enzym (BACE) [24] oder Memapsin 2 [25] ist eine membrangebundene Aspartat-Proteinase, deren Hemmung als potentieller Hemmfaktor für die Progression der AK derzeit experimentell untersucht wird [26].

Senile Plaques treten vorwiegend in Entorhinalrinde, Hippokampus und Großhirnrinde in einem von der Ausbreitung der Zytoskelettveränderungen nur bedingt vergleichbaren Muster auf [27] und betreffen in fortgeschrittenen Stadien auch Stammganglien, Kleinhirnrinde und andere subkortikale Strukturen. Treten neuritische Plaques in größerer Zahl und besonders im Neokortex auf, spricht das für eine über präklinische Formen hinausgehende AK.

Die zerebrale **Amyloidangiopathie** durch Ablagerung von Aβ-40 in die Media mittelgroßer und kleiner Arterien in Meningen und Hirnrinde findet sich im Alter und bei AK, gehäuft bei Trägern von ApoEε2-Allelen; sie betrifft vorwiegend den Okzipitallappen und kann zu atypischen Hirnblutungen führen, die bei rund 10 % aller AK-Patienten vorkommen [28], ferner zu Marklagerschäden (Leukoenzephalopathien) [9].

Die **Neurofibrillenpathologie** umfaßt Neurofibrillenbündel, fibrilläre Einschlüsse in Nervenzellkörpern, bestehend aus paarigen, helixartig umschlungenen Protofilamenten von 80 nm Dicke von abnorm überphosphoryliertem Tau-Protein. Ihre Ablagerung ist durch eine Störung im Kinase/Phosphorylase-Gleichgewicht bedingt, die zu schrittweiser Bildung der NFD führt. PHF finden sich als Neuropilfäden in den Dendritenbäumen und in den dystrophen Neuriten neuritischer Plaques. Sie sind durch Versilberungsmethoden (Bielschowsky- oder Gallyas-Färbung), Fluoreszenzmikroskopie mit Thioflavin-S und Immunhistochemie mit Tau-Antikörpern (AT-8) nachweisbar. Da pathologisches Tau seine Bindungsfähigkeit an die Mikrotubuli, den Stützen des Zytoskeletts und Funktionsträgern des axonalen Transportes, verliert, kommt es zur neuronalen Degeneration [29, 30].

Die Beziehungen zwischen Aβ-Peptidablagerungen, einem zentralen Geschehen in der Entwicklung der AK [17, 19], und der unspezifischen, auch bei anderen Prozessen auftretenden Tau-Pathologie sind noch wenig geklärt: Ihre Ausbreitungsmuster sind teilweise voneinander unabhängig. Um die Aβ-Plaques erfolgt in den Neuriten die Ablagerung von phosphorylierten Neurofilamenten als früheste Zytoskelettveränderung, die von Tau-Filamenten gefolgt ist [30]. Während neuritische Läsionen mit der Demenzprogression bis zu den Endstadien zunehmen, zeigen Aβ-Plaques kaum Zunahme bzw. sogar geringe Abnahmetendenz [31]. Die fortschreitende Schädigung des neuronalen Zytoskeletts führt zum Verlust von Nervenzellen durch „programmierten Zelltod", wobei dessen Mechanismen sowie die Frage ihres Verlaufes über Apoptose, Nekrose oder andere Kaskaden bisher ungeklärt ist [32–36]. Fragmentierte DNS als Zeichen einer Kernschädigung geht mit gesteigerter Expression proapoptotischer Proteine und Onkogene als Hinweis erhöhter Zellvulnerabilität sowie von aktivierter Caspase-3, dem zentralen Effektorenzym der späten Apoptosekaskade, einher [34–36]. Am schwersten betroffen ist der temporale Allokortex, wobei nur rund 27 % aller degenerierenden Zellen lokale Kontakte zu Aβ-Plaques zeigen, aber 5- bis 6mal häufiger sind als außerhalb von Plaques. Von NFD betroffen sind rund 40 % aller sterbenden Neurone mit etwa 3fachem Zelltodrisiko als jene ohne NFD [32]. Nur ein Bruchteil der geschädigten Neurone bietet die morphologischen Merkmale der Apoptose, einer Sonderform des genetisch determinierten programmierten Zelltodes, und lediglich 1:2500–1:5600 Hippokampusneurone zeigen Expression aktivierter Caspase-3 [35]. Das weist auf eine seltene apoptotische Form des Zelltodes bei AK hin, läßt aber auf eine durch proapoptotische Umgebung bedingte erhöhte Vulnerabilität der Neurone gegen verschiedene Noxen sowie auf langsamen Ablauf des Zelltodes durch alternative Mechanismen schließen und entspricht etwa der klinischen Latenzzeit der AK von 10–20 Jahren [35, 37]. Während Aβ-Deposite frühzeitig zur Verminderung cholinerger Fasern in der Hirnrinde führen und gemeinsam mit frühen Tau-Proteinablagerungen durch chronische Axonschädigung bzw. Störung des Axontransportes zur Neuronendegeneration mit adaptativer Synapsen- und Axonsprossung sowie zur Bildung neuritischer Plaques führen [38–40], können die von NFD betroffenen Nervenzellen trotz starker Beladung mit unlöslichen fibrillären Proteinen im Mittel 20 Jahre überleben [41]; jedoch bedürfen die molekularen Ursachen der Neurodegeneration bei der AK weiterer Abklärung [33–36].

Die Entwicklung der neuritischen Läsionen, insbesondere der NFD, aber auch der Aβ-Deposite, erfolgt nach einem stereotypen Muster, das für die Stadieneinteilung der AK gut benützt werden kann [27, 42] (Tab. 6). Die NFD-Pathologie beginnt vermutlich bereits 20 Jahre vor dem Beginn der klinischen Symptome in der Pyramidenzellschicht der (Trans-) Entorhinalregion des mediotemporalen Allokortex (Entorhinalstadium 1+2), mit oder ohne Aβ-Plaques, greift über limbische Rindenabschnitte des Hippokampus (limbisches Stadium 3+4) auf neokortikale Assoziationsgebiete mit relativer Verschonung des visuellen Kortex (isokortikales Stadium 5+6) und schließlich auf subkortikale Kerne und die Molekularschicht des Gyrus dentatus im Ammonshorn über (Tab. 6). Dieses Befallsmuster korreliert mit frühen Gedächtnisstörungen infolge Unterbrechung der GABA-ergen perforierenden Bahn, dem Zu- und Abflußsystem des dadurch vom übrigen Gehirn isolierten Hippokampus, die später von Störungen höherer Hirnleistungen gefolgt werden.

Der fortschreitende Verlust von Synapsen und Nervenzellen in spezifischen Systemen führt zur Unterbrechung kortiko-kortikaler, limbischer und kortiko-subkortikaler Verbindungen. Sie bewirken eine Dysfunktion abhängiger Transmittersysteme, besonders des cholinergen Vorderhirnsystems, das eine wichtige Rolle für die Kognition spielt [43], aber auch serotonerger, noradrenerger und Neuropeptidsysteme, die komplexe biochemische Störungen bedingen [3, 44]. Im Vordergrund stehen die Abnahme präsynaptischer cholinerger Enzyme in der Rinde, insbesondere Cholinacetyltransferase und der Acetylcholinesterase (synthetisieren bzw. spalten Acetylcholin), der Acetylcholinsynthese sowie cholinerger präsynaptischer Nikotin- und Muskarinrezeptoren, die mit dem Zellverlust im Nucleus basalis Meynert, dem cholinergen Projektionskern im Vorderhirn, dem Schweregrad der Demenz und der Dichte der NFD, nicht aber der Aβ-Deposite, im Kortex eng korrelieren [45, 46]. Das weist darauf hin, daß der AK-Demenz eine Entkoppelung multipler neuronaler Netzwerke zugrundeliegt. Die „cholinerge Hypothese" ist Grundlage für die aktuelle symptomatische Therapie der AK mit den Abbau von acetylcholinhemmenden bzw. cholinergen Substanzen [43].

Kognitive Störungen im Alter und bei AK werden auf neuronale Dysfunktion durch Abnahme von die Synapsen- und Neuronenplastizität regulierenden Proteinen [4, 33, 47, 48] infolge Reduktion des zerebralen Energiestoffwechsels bezogen, die durch bildgebende Verfahren (Positronenemissionstomographie – PET) bereits früh nachweisbar sind [49].

Die gängigen *morphologischen Diagnosekriterien der AK* sind in Tabellen 7–9 zusammengefaßt. Sie beruhen auf einer (semi)quantitativen Erfassung von Plaques jeder Art [50] bzw. der neuritischen Plaques im Neokortex im Vergleich zu Alterstandards [51], der Stadieneinteilung neuritischer AK-Läsionen [42] sowie neueren Kriterien der National Institute on Aging (NIA) und Reagan-Institut-Gruppe [52], die eine Kombination beider Algorithmen darstellen (Tab. 8). Die Empfehlungen der NIA-Reagan-Institut-Gruppe zur morphologischen Diagnose der AK betrachten diese als heterogene klinisch-pathologische Einheit, wobei nach Ausschluß anderer Demenzursachen die Wahrscheinlichkeit der AK als Ursache einer Demenz nach dem Grad der neuritischen Läsionen als hoch, mittel oder gering eingestuft wird. Die Auswertung mehrer Autopsieserien nach diesen Kriterien zeigte deren rasche und verläßliche Anwendbarkeit bei der AK (Trefferquote 80–85 %), weit weniger aber bei anderen demenziellen Erkrankungen [53–55]. Statistische Vergleichsanalysen ergaben signifikante Beziehungen zwischen Demenzgrad, CERAD- sowie Braak-Kriterien [12, 53, 54], doch bestehen bei gering- und mäßiggradigen Demenzen erhebliche Bandbreiten der morphologischen Läsionen selbst bis zu schweren AK-Graden [53, 56, 57]. Dadurch findet sich zwischen den verschiedenen morphologischen AK-Diagnosekriterien mäßige bis gute Übereinstimmung, am besten zwischen CERAD- und Braak-Stadien bzw. den NIA-Reagan-Kriterien [53, 55–59]. Allen Algorithmen ist gemeinsam, daß die wichtigste diagnostische Läsion die neuritische Plaque ist und der Neurofibrillenpathologie unterstützende Wertigkeit zukommt. Die Diagnose der AK kann mit hinlänglicher Sicherheit gestellt werden, wenn mehr als altersentsprechende Zahlen neuritischer Plaques und Fibrillenbündel vorliegen, wobei der Demenzgrad meist eng mit deren Intensität und Ausbreitung (Abb. 4) sowie dem Verlust von Synapsen und deren Markern korreliert [60, 61].

Reichlich Aβ-Plaques, aber auch neuritische Plaques mit Verlust kortikaler cholinerger Innervation im Neokortex sowie neuritische Plaques und NFD im Allokortex finden sich häufig bei kognitiv intakten bzw. nichtdementen Senioren und in milden oder Frühstadien der AK [57,

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Verteilung von Neurofibrillenbündeln (NFB) und Neuropilfäden (NT) nach Braak und Braak [42] sowie der Aβ-Deposite [nach 27]

Stadium:	**Transentorhinal**				**Limbisch**				**Neokortikal**			
	I		**II**		**III**		**IV**		**V**		**VI**	
Lokalisation	**NFD / NT**	**Aβ**	**NFD / NT**	**Aβ**	**NFD / NT**	**Aβ**	**NFD / NT**	**Aβ**	**NFD / NT**	**Aβ**	**NFD / NT**	**Aβ**
Transentorhinal-Pre-α	(+)/+	0	+/++	+	++	++	+++ G	++	+++ G	+++ NP	+++ G	+++ NP
Entorhinal-Pre-α	0/(+)	0	+	+	++	++	+++	++	+++ G	+++ NP	+++ G	+++ NP
CA1/Subiculum	0	0	(+)/+	+	+/++	+/++	++	++	+++	+/++	+++ G	+++ NP
CA4/3	0	0	0	0	0	0	0/(+)	0	+/++	+	+++ G	+++ NP
Fascia dentata	0	0	0	0	0	+	0	++	0/(+)	++	+/++	+++ NP
Amygdala	0	0	(+)	?	+	+	++	+	+++	+++ NP	+++ G	+++ NP
Temporaler Neokortex	0	+	0	+/++	0	+++ NP	0/+	+++ NP	+	+++ NP	++	+++ NP
Assoziationskortex	0	0	0	0/+	(+)	0	+	+/++	+++	+++ NP	+++	+++ NP
Primäre Sehrinde	0	0	0	0	0	0	0	+/++	(+)/+	+++	+	+++ (NP)

G = Geisterfibrillen; NP = neuritische Plaques

Tabelle 7: NIA-Kriterien [50]

Wurden 1985 im Rahmen eines Workshops am NIA (National Institute of Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) von maßgeblichen Neuropathologen erarbeitet.

Untersuchungsmaterial:
Mindesten 3 neokortikale Areale (frontal, temporal, parietal), Amygdala, Hippocampus, Stammganglien, Substantia nigra, Kleinhirnrinde, Rückenmark

Histologische Technik:
Bielschowsky, Thioflavin S, Kongo-Rot

Diagnostische Kriterien:
Innerhalb eines Sichtfeldes mit einer Fläche von 1mm^2 (× 200)

< 50 Jahre:	> 2–5 senile oder neuritische Plaques und Tangles im Neokortex
50–65 Jahre:	> 8 senile Plaques und fakultativ Tangles im Neokortex
66–75 Jahre:	> 10 senile Plaques und fakultativ Tangles im Neokortex
> 75 Jahre:	> 15 senile Plaques, Tangles im Neokortex nicht erforderlich

Kommentar:
1. Ausschluß anderer Ursachen der Demenz
2. Diagnosestellung nach Kriterien
3. Bei klinisch bekannter Demenz vom Alzheimer-Typ können die Schwellenwerte um 50 % nach unten korrigiert werden.

Tabelle 8: CERAD-Kriterien [51]

Entwickelt von der CERAD-Gruppe (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease).

Untersuchungsmaterial:
Gyrus temporalis superior und medius
Gyrus frontalis medius
Lobulus parietalis inferior
Gyrus cinguli (vorderer Anteil)
Mesencephalon

Histologische Technik:
Bielschowsky, Thioflavin S

Diagnostische Kriterien:
Semiquantitative Beurteilung der Dichte neuritischer Plaques (Vergrößerung: × 100) zwecks Bestimmung eines altersadaptierten Plaque-Scores:

	Keine	Vereinzelt	Mäßig häufig	Zahlreich
< 50 Jahre	0	C	C	C
50–75 Jahre	0	B	C	C
> 75 Jahre	0	A	B	C

Integration des altersadaptierten Plaque-Scores mit anderen neuropathologischen Läsionen, die Demenz verursachen können, und klinischen Daten.

Sichere AK:	Plaque-Score „C" und klinische Angabe von Demenz
Wahrscheinliche AK:	Plaque-Score „B" und klinische Angabe von Demenz
Mögliche AK:	Plaque-Score „A" und klinische Angabe von Demenz oder Plaque-Score „B" oder „C" ohne klinische Angabe von Demenz
Normal:	Plaque-Score „A" und Fehlen von Demenz.

Kommentar:
1. Diagnose ohne Berücksichtigung von Neurofibrillenpathologie
2. Nur neuritische Plaques mit diagnostischer Relevanz
3. Sichere Diagnose nur bei klinisch bekannter Demenz

62–65], sie gestatten daher keine eindeutige Abgrenzung zwischen fraglicher und sicherer Demenz, da 11–49 % kognitiv intakter Greise eine oder mehrere morphologische Diagnosekriterien der AK aufweisen [62]. Manche Individuen tolerieren offenbar die Effekte der AK-Pathologie durch erhöhte neurokognitive Reserve. Allerdings zeigen „pathologisches" Altern oder präklinische AK meist stärkere Intensität von Plaques und NFD, und die Zahl der NFD nimmt mit dem Demenzgrad zu [62, 64, 65]. Kritisch ist festzustellen, daß mit keinem der gängigen morphologischen Diagnosealgorithmen alle klinisch „Dementen" bzw. die Grenzen von Hirnveränderungen zwischen kognitiv nur minimal beeinträchtigten und dementen Individuen oder zwischen präklinischen und ausgeprägteren Formen der AK oder davon abweichenden Untergruppen der AK erfaßt werden können.

Unterformen der senilen Demenz, die den gültigen morphologischen Diagnosekriterien der AK entgehen,

Tabelle 9: Neuropathologische Erfassung der Wahrscheinlichkeit, daß Alzheimer-Krankheit für Demenz verantwortlich ist (NIA-Reagan Institut-Kriterien) [53]

1. Es besteht **hohe** Wahrscheinlichkeit, wenn das postmortale Gehirn zahlreiche neuritische Plaques und Neurofibrillenbündel im Neokortex zeigt, d. h. hoher neuritischer Plaques-Score nach CERAD- und Braak-Stadien 5 und 6.
2. Es besteht **mittlere** Wahrscheinlichkeit, wenn mäßig reichlich neokortikale neuritische Plaques und Fibrillenbündel in limbischen Regionen vorliegen, d. h. CERAD 3 (wahrscheinlich) und Braak-Stadien 3 und 4.
3. Es besteht **geringe** Wahrscheinlichkeit, wenn neuritische Plaques und Fibrillenbündel in mehr umschriebener Verteilung und/oder geringer Intensität vorliegen, d. h. CERAD selten und Braak-Stadien 1 und 2.

sind der *„Plaques-Typ der AK“,* eine klinisch mit oder ohne Demenz sowie Abnahme der cholinergen Rindenmarker gekennzeichnete Untergruppe, die sich von der „klassischen“ Plaque-und Fibrillenform der AK morphologisch durch reichlich neokortikale Plaque ohne oder mit nur wenigen NFDs unterscheidet [66] und häufig mit kortikalen Lewy-Körpern als Lewy-Körper-Variante der AK auftritt [67]. Eine andere Form ist die *Senile Demenz vom Fibrillentyp*, eine in 5–6 % Hochbetagter, meist Frauen jenseits des 80. Lebensjahres, sporadisch auftretende Demenzform mit psychiatrischen Symptomen (Wahnbildung, Depression), bei der reichlich Fibrillenbündel und Neuropilfäden vorwiegend im limbischen System (Hippokampus, Parahippokampusrinde) und fakultativ im Neokortex, entsprechend Braak-Stadien 3 und 4, bei Fehlen neuritischer Plaques und nur geringen oder fehlenden Aβ-Depositen vorliegen [68].

Die *„Silberkornkrankheit“* („Argyrophilic grain disease“) ist eine relativ häufige neurodegenerative Erkrankung im höheren Lebensalter, die nur in etwa der Hälfte der Betroffenen mit Demenz einhergeht. Die Diagnose wird bis heute ausschließlich autoptisch gestellt. Morphologisch ist sie durch Tau-Zytoskelettpathologie mit reichlich spindelförmigen Einschlüssen in neuronalen Dendriten (Silberkörner) und taupositiven Einschlüssen in Astro- und Oligodendroglia („coiled bodies“) vorwiegend in Hippokampus, Mandelkern und Hypothalamus gekennzeichnet. Von der AK unterscheidet sie sich durch relativ geringe Aβ-Beladung und überwiegend diffuse Plaques [69, 70]. Gemeinsam mit der Demenz vom Fibrillentyp weist sie, abweichend von der klassischen AK, eine ungewöhnlich niedrige ApoEε4-Allelfrequenz auf [68–70], doch ist die nosologische Stellung beider Erkrankungen noch ungeklärt.

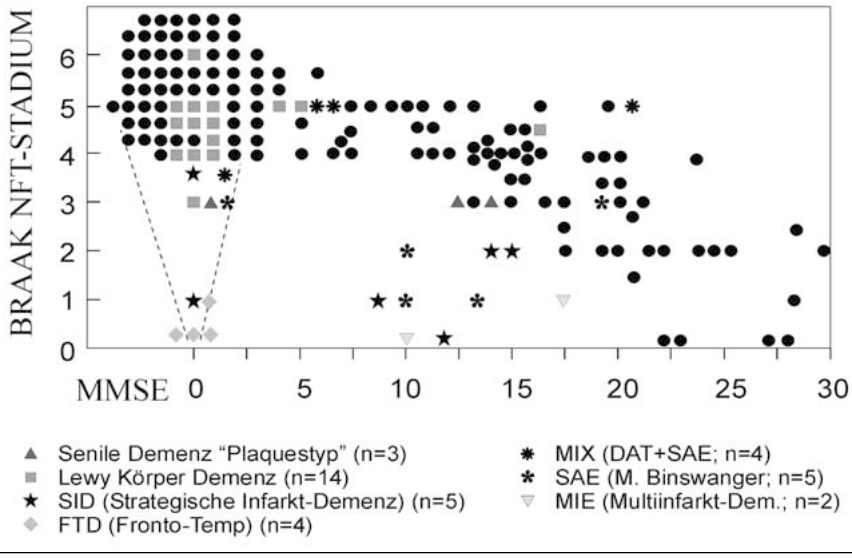
Komorbidität oder überlagerte Pathologie, wie zerebrovaskuläre Läsionen oder andere Zytoskelettschäden, können den Phänotyp der AK wesentlich beeinflussen [71–73]. Infarkte oder Status lacunaris sind in 20–50 % aller AK-Gehirne nachweisbar [53, 73, 74] (Tab. 2, 4), doch beeinträchtigen nach jüngsten US- und eigenen Untersuchungen kleine Hirninfarkte mit einem Volumen von unter 10 cm^3 nicht wesentlich die kognitiven Störungen bei AK-Patienten [75], können aber bei leichteren AK-Formen deren Verlauf beeinflussen. *Mischformen* mit Kombination von AK mit multiplen Hirninfarkten, strategischen Mikroinfarkten oder subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie vom Typ Binswanger stellen 2–8 % aller Demenzen und sind damit seltener als reine VaD [53]. Weitere Begleiterkrankungen sind subkortikale Tauopathien, wie progressive supranukläre Lähmung (PSP) [76, 77], kortikobasale Degeneration (DLB) [76, 78] sowie M. Parkinson mit überlagerter AK [79] oder DLB [80].

Die *Dementia pugilistica* (Boxerenzephalopathie) ist ein langsam progredientes Demenz-Parkinsonsyndrom im jüngeren und mittleren Lebensalter als Spätfolge wiederholter stumpfer Kopftraumen bei Boxern. Sie zeigt diffuse Hirnatrophie, Ventrikelerweiterung, multiple Mikronarben in Rinde, Mark und Fornix, Neuronenausfälle in Nigra und Kleinhirn sowie reichlich Neurofibrillenknäuel in Großhirnrinde, Hippokampus und Hirnstamm neben diffusen Aβ-Plaques bei Fehlen der für die AK typischen neuritischen Plaques [81–83]. Ultrastruktur, Molekularpathologie und Verteilungsmuster der NFD sind mit jenen bei AK identisch; dies und die gehäufte Ablagerung von Aβ nach Schädel-Hirntraumen bei ApoEε-Trägern [84–85] weist auf gemeinsame pathogene Ursachen hin.

1.1.2 Frontotemporale Demenzen (Lobäratrophien)

Eine Gruppe degenerativer Demenzen – der sog. Pick-Komplex [86] –, die sich genetisch, klinisch und morphologisch von der AK unterscheiden, stellt die dritthäufigste Form mit einer Prävalenz von 10–15 % dar [87].

Abbildung 4: Beziehung zwischen Mini-Mental Status und Braak-Stadien bei 163 konsekutiven Autopsien älterer Menschen (mittleres Todesalter 81,9 ± 8,6 Jahre, Mini-Mental Score, Folstein et al., r = 0,756, df = 163).



Sie umfaßt 3 biologische Untergruppen:

1. Tauopathien – Morbus Pick (MP), familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus und Beziehung zum Chromosom 17 (FTDP-17) und progressive subkortikale Gliose;

2. Ubiquitinopathien: familiäre FTD mit motorischer Systemdegeneration oder Motoneuronentyp der FTD bzw. Motoneuron-Demenz (MND) und familiäre FTD mit Ubiqutin-Einschlüssen sowie

3. FTD-Formen ohne bisher nachweisbare typische Zytoskelettläsionen; frontotemporale Demenz (FTD) (Demenz ohne spezifische Pathologie) sowie primäre progressive Aphasie.

Nach den revidierten Konsensuskriterien der FTD [88] umfassen die Kernsymptome bei schleichendem Beginn vor dem 70. Lebensjahr frühe Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen, ein „Frontalsyndrom" mit Störung exekutiver Funktionen, Antrieb und Sprache bei lange erhaltenem Gedächtnis und räumlicher Orientierung, später Zeichen motorischer Systemdegeneration, Aphasie, extrapyramidalen Symptomen, Psychose und Mutismus. Bei etwa 50 % der Fälle findet sich eine positive Familienanamnese. Bei einer autosomal-dominanten Sonderform (FTDP-17) wurden Mutationen am Tau-Gen auf Chromosom 17 nachgewiesen.

1.1.2.1 Pick-Krankheit (PK)

Die sporadisch oder familiär auftretende Erkrankung zeigt schwere fokale, oft einseitig betonte Frontal- und Temporallappenatrophie mit walnuß- oder messerscheidenartig verschmälerten Windungen. Es besteht massiver Neuronenausfall in frontalen und limbischen Rindenabschnitten mit spongiöser Gewebsauflockerung, dichter Gliose und ballonierten Neuronen (Pick-Zellen) sowie neuronalen Zelleinschlüssen (Pick-Kugeln), argyrophilen zytoplasmatischen Einschlüssen von 10–15 nm Durchmesser, bestehend aus hyperphosphorylierten 3-Repeat-Tau-Proteindoublets, die sich biochemisch von jenen der AK und anderen Tauopathien (PSP u.a) unterscheiden [88, 89]. Ultrastrukturell bestehen sie aus geraden und gewundenen Fibrillen von 12–15 nm Durchmesser, PHF-ähnlichen Fibrillen von 24 nm, die von jenen der AK-NFD abweichen [89]. Sie lassen sich mit Antikörpern gegen Tau, Ubiquitin, αB-Crystallin und Chromogranin A darstellen. Die Pick-Körper treten besonders zahlreich in der Fascia dentata des Hippokampus und in der 2. bis 4. Schicht der Frontal- und Temporalrinde auf [86, 88]. Daneben finden sich taupositive verzweigte Astrozyten und runde, pickähnliche Oligodendrogliaeinschlüsse. Erhebliche Neuronenverluste und Gliose mit oder ohne Pick-Kugeln betreffen Amygdala, Kaudatum, weniger das strio-pallido-nigrale System, Hypothalamus sowie Kerne in Hirnstamm und Kleinhirn. Während die Mehrzahl der Pick-Fälle ohne Mutation des Tau-Gens vorwiegend 3 mikrotubulusbindende Domänen des Tau-Proteins aufweist, wurden neben einem Fall mit K257T-Mutation am Tau-Gen und überwiegend 3-Repeat Tau kürzlich Einzelfälle von M. Pick mit Mutationen am Codon 257 oder 389 sowie Überwiegen von 4 mikrotubulusbindenden Domänen des Tau-Proteins ohne aminoterminale Inserts beschrieben [90, 91]. Überlappungen mit CBD und FTD kommen vor.

1.1.2.2 Frontotemporale Atrophie (Demenz ohne spezifische Pathologie)

Diese etwas unscharf determinierte Entität ist häufiger als die PK und zeigt in rund 50 % positive Familienanamnese [92]. Morphologisch besteht eine schwere Atrophie der Frontal-, vorderen Schläfen- und Scheitellappen mit mikrovakuolärer Degeneration der äußeren Rindenschichten, Neuronenverlust und Gliose bei Fehlen von Pick-Körpern, Tau-Pathologie oder anderen fibrillären Markern sowie eine Dystrophie präsynaptischer Nervenendigungen [93], die gleich den Nervenzellschwellungen Ausdruck einer retrograden Degeneration darstellen. Inkonstanter Neuronenverlust und Gliose betreffen Striatum, Thalamus und Nigra. Der Nachweis von aktivierter Caspase-3, dem Kernenzym der späten Apoptose-Kaskade in Neuronen und geschwollenen Astrozyten, weisen auf spezifische Mechanismen des neuronalen Zelltodes bei FTD hin [94].

1.1.2.3 Frontotemporale Atrophie mit Motoneuronendegeneration (MND)

Eine seltene Form von Demenz mit Symptomen der Motoneuronenkrankheit bietet neben den beschriebenen Hirnbefunden den Ausfall spinaler Motoneurone sowie ubiquitinpositive neuronale Einschlüsse im Gyrus dentatus, oberflächlichen Schichten der Frontal- und Temporalrinde sowie in spinalen Motoneuronen [95].

1.1.2.4 Familiäre FTD mit ubiquitinpositiven Einschlüssen

Eine seltene autosomal-dominante Form mit fortschreitender Demenz, extrapyramidalen Symptomen und Mutismus ohne Motoneuronenerkrankung ist morphologisch neben den für FTD typischen Veränderungen durch ubiquitinpositive, taunegative Nervenzelleinschlüsse in Frontal-, Temporalrinde und Gyrus dentatus ohne Befall spinaler Motoneurone gekennzeichnet (sog. Swiss FTDP) [96, 97].

1.1.2.5 Primäre progressive Aphasie (Mesulam-Syndrom)

Die durch progrediente Sprachstörung mit und ohne Demenz bis zum Mutismus einhergehende seltene Erkrankung bietet eine links-temporal betonte Hirnatrophie mit unspezifischem Neuronenverlust in perisyl-

vischen und Parietalregionen ohne spezifische histopathologische Merkmale oder eine Pick- bzw. AK-Pathologie [98].

1.1.2.6 Familiäre frontotemporale Demenz und Parkinsonismus mit Beziehung zu Chromosom 17 (FTDP-17)

Diese autosomal dominante Erkrankung mit Beginn in der 5. Dekade geht klinisch mit Parkinsonismus, Persönlichkeits-, stereotypen Verhaltens- und Gedächtnisstörungen, Aphasie, Apraxie, Dystonie und Mutismus einher. Das durch Mutation des Tau-Gens (P301/2L) am Chromosom 17q21–22 bedingte Syndrom zeigt erhebliche klinische und morphologische Variabilität der betroffenen Sippen [99–101]. Nach den Mutationen am Tau-Gen ergeben sich 2 Gruppen (Abb. 2B): 1. Mutationen, die das alternative Splicing von Exon 10 betreffen und das Verhältnis der 4R- und 3R-Isoformen verschieben, und 2. solche, die zu einer Veränderung der Interaktion mit Mikrotubuli führen [102]. Neuropathologisch finden sich Atrophie von Stirn- und Schläfenlappenrinde mit Neuronenverlust und Gliose in Stammganglien, Nigra, ballonierte Neurone und massive Tau-Deposite in Neuronen und Glia. Morphologisch unterscheiden sie sich von anderen Tauopathien, wie PSP, CBD und MP, nicht aber von jenen bei AK [89, 103], doch finden sich im Gegensatz zur AK keine Aβ-Deposite.

Die an das Chromsom 17 gebundenen Tauopathien zeigen viele Überlappungen mit nichtfamiliären Formen ohne bisher bekannte genetische Grundlagen. Die nosologischen Beziehungen dieser meist zu Demenz führenden Prozesse sind ungeklärt; ihre klinisch-morphologischen Unterschiede dürften durch differente phänotypische genetische Expression bedingt sein, doch sind spezifische molekulare Marker und Genloci teilweise noch unbekannt.

1.1.2.7 Progressive subkortikale Gliose (Neumann-Cohn-Syndrom)

Die seltene progressive Erkrankung mit frontalen Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen, Desorientiertheit oder Demenz ist morphologisch gekennzeichnet durch ausgeprägte Gliose der Marklager ohne deutlichen Myelinverlust bei relativer Verschonung von Hirnrinde und subkortikalen Kernen [104]. In familiären Fällen wurde eine Mutation des Tau-Gens an +16 des Introns nach Exon 19 am Chromosom 17q21–22 gefunden [105].

1.1.2.8 Andere Tauopathien

• *Progressive supranukleäre Lähmung (PSP).* Dieses nach der PK häufigste rigid-akinetische, meist sporadische, nur selten familiäre Syndrom mit Ganginstabilität, vertikaler Blickparese, Stürzen und frontaler Demenz zeigt morphologisch geringe Hirnatrophie sowie multisystemische Neuronenausfälle in subkortikalen und Hirnstammkernen mit Gliose, taupositiven knäueligen NFGs, Neuropilfäden und Tau-Depositen in Astro- und Oligodendroglia (gliofibrilläre Bündel und „coiled bodies"). Sie bestehen aus 64–69 kDa Tau-Dubletten kodiert am Exon 10 (4-Repeat-Tau) mit geraden 15 nm-Tubuli, die sich von jenen bei AK und CBD unterscheiden [103]. Die Diagnose erfolgt nach Konsensuskriterien [106], deren Wertigkeit kürzlich überprüft wurde [107, 108]. Die kognitiven Störungen sind durch massive astrogliale Tau-Pathologie im striato-frontalen und limbischen System bedingt [76, 77].

• *Kortikobasale Degeneration.* Diese seltene, meist sporadische Erkrankung mit rigid-akinetischem Syndrom, asymmetrischer Gliedapraxie, Aktionstremor, Myoklonien, Pseudobulbärparalyse und frontaler Demenz kann klinisch dem MP, der PSP oder PK ähneln [108, 109]. Morphologisch besteht oft asymmetrische lobäre Frontal- und Parietalatrophie (Parasagittalregion) mit Neuronenverlust, Spongiose und Gliose in Rinde und Basalganglien mit taupositiven ballonierten („achromatischen") Neuronen, NFD-ähnlichen Zelleinschlüssen, reichlich Neuropilfäden und taupositiven Astro- und Oligodendrogliaeinschlüssen sowie typischen Astrogliaplaques im Mark [108]. Die NFDs bestehen aus 15–18 nm langen geraden sowie 24 nm langen paarigen Filamenten aus 64–69 kDa 4R-Tau-Dubletten mit 4 Wiederholungen, die ultrastrukturell und biochemisch jenen der PSP ähneln, sich aber von solchen der AK (Tau-Triplets) sowie der PK unterscheiden [89, 108]. Die kognitiven Störungen werden auf Degeneration der Basalganglien und Frontalrinde durch ausgeprägte Tau-Pathologie bezogen. PK und CBD sind von den FTD durch das Fehlen taureaktiver Einschlüsse in Neuronen und Glia unterschieden. Eine Aktualisierung der neuropathologischen Diagnosekriterien der CBD ist in Vorbereitung [110]. Während bei der PSP Mutationen am Intron 6 des Tau-Gens bekannt sind [109, 111], liegen bei CBD bisher keine genetischen Befunde vor.

1.2 Synucleinopathien (Erkrankungen mit Lewy-Körpern)

α-Synuclein ist ein präsynaptisches Protein, das vorwiegend von Neuronen exprimiert wird. Es wurde zunächst als „non-amyloid β-protein component" (NAC) aus senilen Plaques bei AK isoliert [112]. Seine physiologischen Funktionen sind noch unklar, doch scheint das Protein für die Signaltransduktion und den Axontransport wichtig zu sein [113].

α-Synuclein ist ein wesentlicher Bestandteil der Lewy-Körper (LK), eosinophiler proteinhaltiger Einschlüsse im Zytoplasma von Neuronen in subkortikalen Kernen (Aufbau aus typischem Kern und hellem Hof) und in der Hirnrinde (homogene kugelige Einschlüsse),

die sich mit Einsatz immunhistochemischer Methoden nachweisen und von ähnlichen Zelleinschlüssen in der Rinde (frühe NFD) eindeutig abgrenzen lassen. Die LK sind die histologischen Marker für die Parkinson-Krankheit und die Demenz mit Lewy-Körpern [4].

Daneben ist α-Synuclein auch in den intrazytoplasmatischen Einschlüssen der Oligodendroglia und seltener von Neuronen bei der Multisystemdegeneration (MSA) enthalten [112], die jedoch kaum oder nur selten mit Demenz einhergeht und daher hier nicht behandelt wird.

1.2.1 Demenz mit Lewy-Körpern

Die sporadische neurodegenerative Erkrankung, die heute als zweithäufigste Demenzursache mit einer Prävalenz von 7–30 % (Mittel 20 %) gilt, unterscheidet sich klinisch und morphologisch von AK und M. Parkinson (MP) [7, 80]. Klinische Kernsymptome mit Beginn zwischen dem 40. und 80. (Mittel: 67.) Lebensjahr und mittlerer Krankheitsdauer von 6–7 Jahren sind: fluktuierende Kognition und Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, psychomotorische Verlangsamung, optische Halluzinationen, Neuroleptikaunverträglichkeit und Parkinsonsymptome. Im Vergleich zur AK bestehen geringere Gedächtnisstörungen, aber stärkere Störung frontal-exekutiver, visuell-räumlicher Funktionen, Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit mit rascherer Progredienz [7, 80, 115, 116]. Frühe Demenz, Psychosen und fluktuierende Kognition sind Prädiktoren für kürzere, initialer Parkinsonismus für längere Überlebenszeit [117]. Bildgebende Verfahren zeigen stärkere Temporallappenatrophie [118] und stärkere Abnahme des Glukosestoffwechsels okzipital als bei AK [115, 119]. Die diagnostische Sensitivität der klinischen Kriterien für DLB liegt bei 53–83 %, die Spezifität bei 22–83 % [120, 121] bei einer diagnostischen Treffsicherheit von rund 50 % [122].

Morphologisch finden sich Hirnatrophie und reichlich LK in der Hirnrinde, besonders in limbischen Strukturen (Gyrus cinguli, Hippokampus, Amygdala) mit Befall kleiner bis mittelgroßer Neurone in tiefen Schichten, ferner in der Substantia nigra). Die LK sind durch immunhistochemischen Nachweis von α-Synuclein spezifisch darstellbar und von mitunter ähnlichen Frühstadien von NFD unterscheidbar. Daneben bestehen Neuronenausfall in Nigra, Locus coeruleus und basalem Vorderhirn, besonders im cholinergen Nucleus basalis Meynert, diskrete Spongiose oberer Rindenschichten und dystrophe, α-Synuclein- und ubiquitinimmunreaktive Lewy-Neuriten im Hippokampus [80]. Die Diagnose erfolgt durch standardisierte semiquantitative Erfassung der kortikalen LK (> 5 pro Region) und unterscheidet dadurch einen vorwiegenden Hirnstammtyp (MP), limbischen/Übergangs- und neokortikalen Typ (Tab. 10), wobei die paralimbischen und neokortikalen LB nicht mit jenen der Nigra korrelieren [123]. Häufig finden sich daneben Aβ-Plaques mit geringerem Gehalt an Aβ-40 als Aβ-42 [124] bei fehlender oder starker wechselnder neuritischer AK-Pathologie. Rund 40 % der Fälle, meist ohne Demenz, entsprechen einer „reinen" oder diffusen DLB ohne schwere AK-Pathologie; die Mehrzahl zeigt neuritische Läsionen vorwiegend im Hippokampus, meist stärker als bei altersgleichen Kontrollen, aber deutlich geringer als bei AK [125]. Über 55 % mit gesicherter AK (CERAD-Klassifikation, Braak-Stadien 5–6) werden als LB-Variante der AK (LBV-AK) bezeichnet [67]. Die kognitiven Einbußen korrelieren mit der Zahl kortikaler LK und der Dichte der Lewy-Neuriten im Hippokampus, nicht aber mit Aβ-Depositen [126]. Die Synapsendichte zeigt dazu keine Beziehungen und ist nur bei der LBV-AK mit schwerer neuritischer AK-Pathologie reduziert [127].

Der kortikale cholinerge Aktivitätsverlust mit Aufregulierung der Muskarinrezeptoren sowie der Neuronenausfall im Nucleus basalis Meynert sind stärker als bei AK [128], korrelieren aber kaum mit koexistenter AK-Pathologie und weniger gut mit dem Demenzgrad als bei AK [129, 130]. Das nigrostriäre System degeneriert bei DLB ähnlich wie bei

Tabelle 10: Diagnostik der Demenz mit Lewy-Körperchen, Ermittlung des Gesamtscores; nach [7]

Subtype	LK-Score					
	Transentorhinal	Gyrus cinguli	Temporal	Frontal	Parietal	Total
Hirnstammbetont	0–1	0–1	0	0	0	0–2
Limbisch/transitionell	1–2	1–2	1	0–1	0–1	3–6
Neokortikal[a]	2	2	1–2	1–2	1–2	7–10

[a] Scores > 1 in einer beliebigen neokortikalen Region reichen für die Diagnose des neokortikalen Subtyps aus. Auf der Grundlage des Gesamtscores werden die DLB-Fälle in 3 Subtypen unterteilt:

	LK-Score	Zahl der LK/Region
(1) Gesamtscore (0–2): DLB, hirnstammbetonter Subtyp	0	0
(2) Gesamtscore (3–6): DLB, limbischer/transitioneller Subtyp	1	1–5
(3) Gesamtscore (7–10): DLB, neokortikaler Subtyp	2	> 5

MP, zeigt jedoch unterschiedlichen Verlust dopaminerger Marker mit stärkerem Abfall der D2-Rezeptoren im Caudatum bei DLB [131].

Trotz erheblicher Überlappungen zwischen DLB, AK und MP bestehen erhebliche klinische, morphologische, neurochemische und genetische Unterschiede: Trotz Anhäufung von nichtlöslichem α-Synuclein in LK und Lewy-Neuriten [4, 132, 133] wurden Missense-Mutationen des α-Synuclein-Gens am Chromosom 4q21 wie bei familiärem MP [134, 135] nicht gefunden. Die ApoEε4-Allel-Prävalenz zwischen AK und DLB ist ähnlich, doch besteht bei DLB keine Assoziation mit dem AA-Genotypus des α-1-Antichymotrypsin-Gens [136], während bei AK ein bei MP und DLB beobachteter Polymorphismus des CYP2D6-Gens fehlt [137]. Diese und andere Unterschiede weisen darauf hin, daß die DLB einer eigenständigen Entität entspricht, doch kommen Kombinationspathologien mit AK und MP vor.

1.2.2 Demenz bei M. Parkinson

Dem MP, die häufigste neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters, morphologisch gekennzeichnet durch progredienten Neuronenverlust und Auftreten von LK und Lewy-Neuriten der Substantia nigra und anderen subkortikalen Systemen mit Degeneration des dopaminergen nigrostriären sowie anderen Transmittersystemen [siehe 138], geht in 20–33 % mit Demenz und anderen kognitiven Symptomen einher [79]. Patienten mit spätem Krankheitsbeginn (jenseits 70. Lebensjahr) zeigen häufiger Demenz, die signifikant mit zusätzlicher AK-Pathologie und kürzerer Überlebensdauer korreliert [139]. Andere Korrelate der Demenz sind: 1. Dysfunktion multipler subkortiko-kortikaler Netzwerke infolge Degeneration des dopaminergen nigrostriären Systems (Deafferentierung strio-präfrontaler und mesokortiko-limbischer Bahnen) sowie anderer (noradrenerge, serotonerge, cholinerge, peptiderge) Systeme, Befall limbischer Systeme (Amygdala, limbische Thalamuskerne, Hippokampus); 2. kortikale und limbische LK-Pathologie mit enger Korrelation zwischen kognitiver Störung und Zahl der kortikalen LK [140]; und 3. Kombination von AK und LK-Pathologie vor allem im limbischen System sowie Neuronenverlusten im Nucleus basalis Meynert mit cholinergem Defizit [79, 128, 130], doch sind die Beziehungen zwischen morphologischem Substrat und Demenzentwicklung bei MP noch nicht geklärt.

1.3. Chorea Huntington (Polyglutaminkrankheit)

Diese autosomal-dominante Erkrankung mit einer Prävalenz von 4–8/100.000 geht klinisch mit choreatischen Hyperkinesen, Dystonie, Wesenensänderung und geistigem Abbau einher [141]. Das verantwortliche Gen IT-15 liegt am kurzen Arm des Chromosoms 4p16.3 und kodiert das Protein Huntingtin. Es trägt Extrakopien der Trinukleotidsequenz CAG (Cytosin-Adenosin-Guanidin) mit 37–121 (Mittel 44) CAG-Wiederholungen (gegenüber 11–34 bei Gesunden), deren Länge invers mit Erkrankungalter, Schwere und Progredienz der Symptome korreliert [142]. Morphologisch bestehen Atrophie des Schweifkerns und der Rinde mit erweiterten Hirnkammern. Die anatomischen Läsionen korrelieren mit dem klinischen Bild sowie PET-Studien dopaminerger Rezeptoren [143] und werden nach 5 Schweregraden eingeteilt [144]. Das Neostriatum zeigt frühen Verlust der GABA- und enkephalinergen dornenreichen Typ II-Neurone, die zum äußeren Pallidum projizieren und durch verminderte Aktivität in den striären Ausgangsstrukturen, Pars reticulata nigrae und inneres Pallidum („indirekte striäre Bahn") mit gesteigerter Erregung des thalamokortikalen Systems zu Hyperkinesen führen. Bei juvenilen Formen und in späten Stadien kommt es durch Ausdehnung der Läsionen zur Störung der „direkten" striären Bahn zu Rigor [145]. Die Demenz ist durch Schädigung der Rinde in Großhirn und limbischem System bedingt. Das mutierte Huntingtin-Protein, das bei Patienten und transgenen Mausmodellen Einschlüsse im Zellkern bildet [146], wirkt exzitotoxisch und führt über oxidativen Streß und gestörten Energiestoffwechsel zur Neurodegeneration, korreliert aber nicht mit deren Läsionsmuster, sodaß noch andere pathogene Faktoren anzunehmen sind [147–149].

2. Vaskuläre-ischämische Demenzen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen und ischämische Hirnschäden, die früher als zweithäufigste Demenzursache im höheren Lebensalter galten, sind in reiner Form nach neueren Statistiken nur für 2–8 % verantwortlich und rangieren damit hinter DLB (Tab. 1) [150]. Klinisch unterscheidet sich die vaskuläre Demenz (VaD) von den degenerativen Form durch akuten Beginn, oft in Gefolge von TIA oder Insulten, episodische Verschlechterung und Fluktuationen sowie herdförmige neurologische Ausfälle; unterstützt wird die Diagnose durch Anamnese (Hochdruck, Herzerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen), hohen Hachinski-Index sowie Nachweis fokaler Läsionen in bildgebenden Verfahren (CCT, MRI) [9, 10]. Die Neuropathologie der VaD umfaßt verschiedene Läsionsgruppen [9, 151].

2.1 Multiinfarktdemenz

Multiple große (sub)territoriale Infarkte oder ischämische Läsionen verursachen sehr selten Demenz, wenn sie beide oder überwiegend die dominante Hemisphäre im Stromgebiet der A. cerebri media, anterior oder posterior, bzw. mehrere

Gefäße betreffen und ca. 50–100 ml Gewebsvolumen zerstören; wesentlich ist die Infarktlokalisation. Ursachen sind Makrokangiopathie (Atherosklerose, Stenose und Verschluß großer hirnversorgender Gefäße.

2.2 Demenz durch strategische Infarkte

Infarkte oder vaskuläre Narben in funktionell wichtigen Hirnregionen, wie mediobasaler Schläfenlappen (Hippokampus), medialer Thalamus beidseits, Gyrus angularis, können Demenz verursachen, wobei oft kleine Infarkvolumina ausreichen. Ursachen sind Atherosklerose, Thrombose, Embolien und Vaskulitiden regionaler Äste der A. cerebri posterior oder anterior [151, 152].

2.3 Mikroangiopathische (small vessel infarct) Demenzen (SMVD)

Vaskuläre Läsionen durch Erkrankung kleiner Hirngefäße:

2.3.1 Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie und Status lacunaris

Progrediente Demenz mit neurologischen Herdzeichen, extrapyramidaler Symptomatik und Gangstörungen bei Hypertonikern zeigt morphologisch innere Hirnatrophie (Ventrikelerweiterung), Verfärbung der Großhirnmarklager mit disseminierten Mikroinfarkt/-narben, Marklichtung, Gliose sowie Lakunen in Stammganglien und Brücke bei Verschonung der Rinde. Die kleinen Arterien und Arteriolen der Marklager zeigen verdickte hyalinisierte Wände (Hochdruckangiopathie) und erweiterte perivasale Räume (Status cribrosus). Das neuroradiologische Korrelat (CCT, MRI) sind „white matter lesions" (Leukoaraiose), die in geringerem Grad auch bei kognitiv gesunden älteren Menschen auftritt [152, 153].

2.3.2 Granuläre Rindenatrophie

Multiple kleine vaskuläre Rindennarben in den Grenzzonen zwischen A. cerebri anterior und media in einer oder beiden Hemisphären infolge Minderperfusion bei Stenose der A. carotis interna bei Verschonung von Marklager und Stammganglien.

2.3.3 Kortiko-subkortikale Mischformen

Es handelt sich um Kombinationen multipler Infarkte in Hirnrinde und subkortikalen Regionen.

Nach neueren Untersuchungen großer Autopsieserien sind große Rinden- bzw. Hemisphäreninfarkte seltenere Demenzursachen als multiple subkortikale Läsionen infolge Mikroangiopathien oder Hochdruck, die zur Unterbrechung kortiko-subkortikaler Regelkreise führen („subkortikale Demenz") [151, 154, 155].

Seltenere Ursachen sind Erkrankungen mit Neigung zu Thrombosen, Embolien, Vaskulitiden, zerebrale Amyloidangiopathie [154, 156] Koagulopathien, Bluterkrankungen und erbliche Gefäßkrankheiten. Diese umfassen seltene familiäre vaskuläre Amyloidosen [157] sowie *CADASIL* (cerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie), ein im mittleren Lebensalter ohne Hochdruck mit Migräne, multiplen Infarkten und Demenz einhergehendes Syndrom mit subkortikalen Infarkten, Lakunen, Markschäden und seltenen Blutungen. Die Angiopathie ist nicht auf das ZNS beschränkt und kann durch Haut-, Nerven- oder Muskelbiopsien diagnostiziert werden [158, 159]. Der Gendefekt liegt auf Chromosom 19p12 und kann durch einfachen Gentest erfaßt werden [160].

3. Mischtypdemenz

Mischtypdemenzen, d. h. Kombination von AK und VaD, die in großen Autopsieserien 3,6–20 % ausmachen (Tab. 1) [150], sind klinisch und neuropathologisch oft schwierig nachweisbar, Überschneidungen zwischen beiden Pathologien auftreten und die Gewichtung der für die kognitiven Störungen verantwortlichen Läsionen subjektiv sein kann [161, 162].

4. Prion-Erkrankungen

Die übertragbaren spongiformen Enzephalopathien sind durch Prionen (infektiöse Proteinpartikel ohne Nukleinsäuren) hervorgerufene tödliche neurodegenerative Erkrankungen in sporadischer, infektiöser oder genetischer Form [163–165]. Beim Menschen sind folgende Erkrankungen bekannt:

• *Kuru:* Bis in die 1980er Jahre durch rituellen Endokannibalismus (Ingestion von Leichenteilen verstorbener Familienmitglieder) beim Fore-Stamm in Papua-Neuguinea verbreitete progrediente Erkrankung.

• *Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJD)*: Häufigste Form der CJD mit einer weltweiten Inzidenz von etwa 1 Fall/Jahr pro Million Einwohner, Erkrankungsbeginn um 50–70 Jahre und mittlerer Dauer von 5 Monaten.

• *Familiäre Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (fCJD)*: Seltene autosomal-dominante Form durch verschiedene pathogene Punktmutationen auf dem Prion-Protein (PRNP)-Gen am Chromosom 20; klinisch gekennzeichnet durch Paraparese, Kleinhirnsyndrom, Demenz, selten Myoklonien.

• *Iatrogene CJD:* Akzidentell übertragen durch kontaminierte menschliche Hornhaut-, Duratransplantate, intrazerebrale Elektroden oder Stereotaxienadeln, Injektion von aus Hypophysen gewonnenen Wachstumshormonen, fraglich auch Bluttransfusio-

nen von CJD-Patienten). Sie hat eine Inkubationszeit von 1,3–20 Jahren und geht mit progredientem Kleinhirnsyndrom einher [164, 165].

• *Neue Variante der CJD (nvCJD)*: In Großbritannien (bisher 497 Todesfälle) und in Frankreich (2 Fälle) beobachtete ungewöhnliche Form, deren Ursprung in der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) diskutiert wird.

• *Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)*: Eine durch PRNP-Genmutationen (bisher 7 bekannt) verursachte hereditäre Krankheit, klinisch gekennzeichnet durch spastische Paraparese, Kleinhirnataxie, Nystagmus, Myoklonien und Demenz mit nur seltenen EEG-Veränderungen [166]

• *Tödliche familiäre Insomnie (fatal familial Insomnia – FFI)*: Durch PRPN-Mutationen autosomal-dominant vererbt.

• *Atypische Prion-Krankheiten in wenigen Familien mit Insertionsmutationen des PRPN-Gens.*

Die diagnostischen Kriterien für die CJD sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Die *Morphologie* der klassischen CJD ist gekennzeichnet durch diffuse Hirnatrophie, spongiforme Degeneration (Vakuolen im Neuropil), Neuronenverlust und astrozytäre Gliose. Kuru-Plaques und andere PrP-haltige Amyloidplaques finden sich nur in etwa 10 % (meist mit einem Valiumcodon an der Position 129 des PRNP-Gens). PRP-haltige Plaques mit oder ohne spongiöse Degeneration finden sich bei Kuru, GSS, familiärer CJD und nvCJD. Alle Fälle zeigen immunzytochemisch diffuse, synaptische oder perivasale Ablagerung der pathologischen Isoform des Prionproteins PrP^{5c} im Gewebe als spezifischer Nachweis für Prion-Krankheiten. Die physikochemischen Eigenschaften des PrP^{5c} in Verbindung mit dem PRNP-Codon 19-Genotyp bestimmen weitgehend die phänotypische Variabilität der CJD und gestatten ihre molekulare Klassifikation [168]: Rund 70 % des klassischen sCJD-Phänotyps zeigen PrP^{5c}-Typ 1 mit zumindest einem Methionin-Allel am Codon 129; 25 % der ataktischen und Kuru-Plaquevariante sind mit PrP^{5c}-Typ 2 und Valin-Homo- oder Heterozygotie am Codon 129 assoziiert, während seltene atypische CJD-Fälle PrP^{5c}-Typ2 mit Methionin-Homozygotie zeigen.

Die *nvCJD*, erstmals 1996 in Großbritannien beobachtet, betrifft vorwiegend junge Menschen unter 30 Jahren mit frühen psychischen und Verhaltensstörungen, Parästhesien, Kleinhirnataxie, fehlenden EEG-Komplexen und mittlerer Dauer von 14 Monaten. Morphologisch finden sich große, diffuse fibrilläre PrP-haltige Amyloidplaques umgeben von fleckiger Gewebsspongiose. Mutationen des PRNP-Gens liegen nicht vor; alle Fälle bieten Methionin-Homozygotie am Codon 129 des PRNP-Gens [164, 169].

Die *familiäre tödliche Insomnie,* genetisch bedingt durch eine Punktmutation am Codon 178 des PRNP-Gens am Chromosom 20, mit Erkrankungsalter von 20–60 Jahren, zeigt Insomnie, autonome Dysfunktionen, Rigor, Dystonie, Demenz und Mutismus und Tod nach 8–20 Monaten Verlauf. Morphologisch finden sich

Tabelle 11: Diagnostische Kriterien für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) (Ergänzt nach [165])

Klinische Kriterien

Sporadische CJD
Wahrscheinliche CJD:
- Progressive Demenz von weniger als zwei Jahren Dauer
- Typische EEG-Veränderungen (periodische scharfe Wellen)
- Erhöhtes 14-3-3-Protein und neuronspezifische Enolase im Liquor [165]
- Mindestens zwei der folgenden vier Veränderungen
  1. Myoklonien
  2. Visuelle oder zerebelläre Veränderungen
  3. Pyramidale oder extrapyramidale Symptome
  4. Akinetischer Mutismus

Mögliche Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Klinische Charakteristika identisch mit „wahrscheinlicher CJD", aber ohne typische EEG-Veränderungen

Akzidentell (iatrogen) übertragene CJD
Progressives zerebelläres Syndrom nach Therapie mit Hypophysenhormonen, sporadische CJD mit anerkanntem Expositionsrisiko (z. B. Dura-mater-Transplantation)

Familiäre CJD
Definitive oder wahrscheinliche CJD plus definitive oder wahrscheinliche CJD bei einem Verwandten ersten Grades,
Neuropsychiatrische Veränderungen plus krankheitsspezifische PRNP-Mutationen

nvCJD (neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)
Die betroffenen Patienten sind jünger als bei der klassischen CJD, sie zeigen verlängerten klinischen Verlauf; Ataxie und psychiatrische Symptome sind prominent in den frühen Stadien. Demenz und Myoklonien entwickeln sich später. Keine typischen EEG-Veränderungen.

Diagnostische Kriterien:

Die definitive Diagnose kann nur durch Untersuchung des Hirngewebes erfolgen:
- Neuropathologische Untersuchung einschließlich Immunhistochemie
- Westernblot-Analyse mit Antikörpern gegen PrP

diffuse Astrogliose und – mitunter fehlende – fokale Spongiose in der Rinde, Degeneration von Thalamus, unteren Oliven, multiplen Hirnstammkernen und -bahnen und fleck- oder streifenförmige PrP^{res}-Deposite vorwiegend in der Kleinhirnrinde [170]. Homöostasestörungen des Serotoninstoffwechsels durch Schädigung des dorsalen Raphekerns mit massiver Zunahme serotoninsynthetisierender Neurone stellen vermutlich das Substrat einiger typischer Symptome der FFI dar [171].

5. Andere demenzielle Erkrankungen

Zahlreiche andere Erkrankungen können im mittleren und höheren Lebensalter zu reversiblem oder irreversiblem geistigen Abbau führen, die hier nicht näher ausgeführt werden können (s. Tab. 1). Neben viralen Erkrankungen, wie HIV-Enzephalopathie, progressive multifokale Leukoenzephalopathie oder Herpes-simplex-Enzephalitis, Neurosyphilis, chronische MS oder die heute seltene subakute progressive Panenzephalitis, sind die Folgen von Schädelhirntraumen zu berücksichtigen, ferner häufig behandelbare, d. h. reversible Demenzursachen, wie intrakranielle Raumforderungen, Hydrozephalus internus, toxische und metabolische Ursachen sowie psychiatrische Erkrankungen. Sie können vielfach durch moderne klinische, Labor- und bildgebende Verfahren aufgeklärt werden und bedürfen nur in unklaren Fällen einer neuropathologischen Abklärung oder Bestätigung [172, 173].

6. Schlussfolgerungen

Die Notwendigkeit einer differenzierten Diagnostik neurodegenerativer und anderer demenzieller Erkrankungen ist durch Fortschritte in den Ansätzen zur Aufklärung ihrer Ätiopathogenese und darauf fußender gezielter Behandlungsstrategien von großer Bedeutung und stellt eines der wesentlichen aktuellen Probleme der Neurowissenschaften dar. Trotz der Fortschritte in der klinischen Diagnostik durch moderne Untersuchungemethoden einschließlich biologischer Markersubstanzen [174] stellt die neuropathologische Untersuchung nach wie vor den durch intravitale Methoden vielfach nicht ersetzbaren „Goldstandard" der Diagnostik zahlreicher demenzieller Erkrankungen dar. Sie kann einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der molekularen Ursachen, der klinisch-morphologischen Korrelationen sowie der Validierung aktueller klinischer und morphologischer Diagnose-Konsensuskriterien leisten. Für künftige Fortschritte in der Aufklärung der Ätiopathogense demenzieller Erkrankungen und ihrer Verlaufsspektren sind weitere neuropathologische Untersuchungen unter Einsatz moderner qualitativer und quantitativer Methoden an klinisch gut dokumentierten Fällen erforderlich. Sie bedürfen einer engen Zusammenarbeit zwischen Kliniker, Neuropathologen und anderen Neurowissenschaftern, um die Voraussetzungen für eine Frühdiagnose und effiziente Behandlungsstrategien dieser an Häufigkeit rasch zunehmenden Erkrankungen zu schaffen.

Literatur

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association,Washington, DC, 1994.

2. Weltgesundheitsorganisation. In: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (eds). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Huber, Bern, 1993.

3. Bancher C, Croy A, Dal Bianco P, Danielczyk W, Fischer P, Gatterer G, et al. Österreichisches Alzheimer-Krankheit-Konsensuspapier. Neuropsychiatrie 1988; 12: 126–67.

4. Clark CM, Trojanowski JQ (eds). Neurodegenerative dementias: Clinical features and pathological mechanisms. Mcgraw-Hill, New York, 2000.

5. Jorm AF, Jolly D. The incidence of dementia: A meta-analysis. Neurology 1998; 51: 728–33.

6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939–44.

7. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113–24.

8. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedmann M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998; 51: 1546–54.

9. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brieri MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennet DP, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajeau AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartman A, Scheinberg P. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250–60.

10. Chui HC, Mack W, Jackson JF, Mangas D, Reed BR, Tinkenberg J, Chang F-L, Skinner K, Tasaki C, Jagust WJ. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. Arch Neurol 2000; 57: 191–6.

11. Jellinger KA. What is new in degenerative dementia disorders? Wien Klin Wschr 1999; 111: 682–704.

12. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. Neurology 1999; 53: 1292–9.

13. Massoud F, Devi G, Stern Y, Lawton A, Goldman JE, Liu Y, Chin SS, Mayeux R. A clinicopathological comparison of community-based and clinic based-cohorts of patients with dementia. Arch Neurol 1999; 56: 1368–73.

14. Kretzschmar HA, Neumann M. Neuropathologische Diagnose neurodegenerativer und dementieller Erkrankungen. Pathologe 2000; 21: 364–74.

15. Tolnay M, Probst A. Tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25: 171–87.

16. Tandon A, Rogaeva E, Mullan M, St. George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease: the role of beta-amyloid and the presenilins. Curr Opin Neurol 2000; 13: 377–84.

17. Selkoe DJ. The genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease: Roles of Amyloid and the Presenilins. Neurol Clin 2000; l8: 903–22.

18. Saunders AM. *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and function analyses. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 751–8.

19. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 1999; 399 (Suppl.5): A23-A31.

20. Yamaguchi H, Maat-Schieman MLC, Van Duinen SG, Prins FA, Neeskens P, Natte R, Roos RAC. Amyloid-β protein (Aβ) starts to deposit as plasma membrane-bound form to diffuse plaques of brains from hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type, Alzheimer disease and nondemented aged subjects. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 723–32.

20a. Bayer TA, Wirthe O, Majtenyi K, Hartmann T, Muohaup G, Beyreuther K, Cech C. Key factors in Alzheimer's disease; beta-amyloid precursor protein

repocessing, etabolism and intraneuronal transport. Brain Pathol 2001; 11: 1–11.

21. McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, Fuller SJ, Smith MJ, Beyreuther K, Bush AI, Masters CL. Soluble pool of Aβ-amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1999; 46: 860–6.

22. Wilson CA, Doms RW, Lee VM-Y. (1999) Intracellular APP processing and Aβ production in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 787–94.

23. Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (1999) The levels of soluble versus insoluble brain Aβ distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic ageing. Exp Neurol 1999; 158: 528–37.

24. Vassar R, Bennet BD, Babu-Khan S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller L, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science 1999; 286: 735–41.

25. Yan RQ, Bienkowski MJ, Shuck ME, Miao HY, Tory MC, Pauley AM, Brashler JR, Stratman NC, Mathews WR, Buhl AE, Carter DB, Tomasselli AG, Parodi LA, Heinrikson RL, Gurney ME. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. Nature 1999; 402: 533–7.

26. Howlett DR, Simmons DL, Dingwall C, Christie G. In search of an enzyme: the β-secretase of Alzheimer's disease is an aspartic proteinase. Trends Neurosci 2000; 23: 565–70.

27. Thal D, Rüb U, Schulz C, Sassin I, Ghebrmedhin E, Tredici K, Braak E, Braak H. Sequence of Ab-protein deposition in the human medial temporal lobe. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 733–48.

28. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. Prospects for clinical diagnosis and treatment. Neurology 1999; 51: 690–4.

29. Delacourte A, David J, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermorsch P, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit M, Di Manza C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999; 52: 1158–65.

30. Iqbal K, Alonso C, Gondal JA, Gong C-X, Haque N, Khatoon S, Sengupta A, Wang J-Z, Grundke-Iqbal L. Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. J Neural Transm 2000; (suppl) 59: 213–22.

31. Thal DR, Arendt T, Waldmann G, Holzer M, Zedlick D, Rüb U, et al. Progression of neurofibrillary changes and PHF-tau in end stage Alzheimer's disease is different from plaque and neuroglial pathology. Neurobiol Aging 1998; 19: 517–25.

32. Lassmann H, Bancher C, Breitschopf H, Wegiel J, Bobinski M, Jellinger K, Wisniewski HM. Cell death in Alzheimer's disease evaluated by DNA fragmentation in situ. Acta Neuropathol 1995; 89: 35–41.

33. Behl C. Apoptosis and Alzheimer's disease. J Neural Transm 2000; 107: 1320–44.

34. Stadelmann C, Brück W, Bancher C, Jellinger K, Lassmann H. Alzheimer disease: DNA fragmentation indicates increased neuronal vulnerability, but not apoptosis. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 456–64.

35. Stadelmann C, Deckwerth TL, Scrinivasan A, Bancher C, Brück W, Jellinger K, Lassmann H. Activation of caspase-3 in single apopototic neurons and granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease and Down's syndrome: a role for autophagy as antiapoptotic counterregulatory mechanism? Am J Pathol 1999; 155: 1459–66.

36. Selznick LA, Holtzman DM, Han BH, Gokden M, Srinivasan AN, Johnson EM jr, Roth KA. In situ immunodetection of neuronal caspase-3 activation in Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 1020–6.

37. Jellinger KA, Stadelmann C. Mechanisms of cell death in neurodegenerative disorders. J Neural Transm 2000; Suppl 59: 95–114.

38. Vickers JC, Dickson TC, Adlard PA, Saunders HL, King CE, McCormack G. The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. Prog Neurobiol 1999;
60: 1–27.

39. Beach TG, Kuo YM, Spiegel K, Emmerling MR, Sue LI, Kokjohn K, Roher AE. The cholinergic deficit coincides with Aβ deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2000; 59: 308–13.

40. Mukaetova-Ladinska EB, Garcia-Siera F, Hurt J, Gertz HJ, Xuereb JH, Hills R, et al. Staging of cytoskeletal and β-amyloid changes in human isocortex reveals biphasic synaptic protein response during progression of Alzheimer's disease. Am J Pathol 2000; 157: 623–36.

41. Morsch R, Simon W, Coleman PD. Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 56: 188–197.

42. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239–59.

43. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GW (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease; a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 137–47.

44. Gsell W, Strein I, Riederer P. The neurochemistry of Alzheimer type, vascular type and mixed type dementias compared. J Neural Transm 1996; 47(Suppl.): 73–101.

45. Geula C, Mesulam MM, Saroff DM, Wu C-K. Relationship between plaques, tangles, and loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 63–75.

46. Iraizoz I, Gutjarro JL, Gonzalo LM, de Lacalle S. Neuropathological changes in the nucleus basalis correlate with clinical measures of dementia. Acta Neuropathol 1999; 98: 186–96.

47. Hatanpää K, Isaacs KR, Shirao T, Brady DR, Rapoport SI. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 637–43.

48. Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. Neuron 1999; 24: 521–9.

49. Scheltens P. Early diagnosis of dementia: neuroimaging. J Neurol 1999; 246: 16–20.

50. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1985; 42: 1097–105.

51. Mirra SS, Hart MN, Terry RD. Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists. Arch Pathol Lab Med 1993; 117: 132–144.

52. Hyman BT. New neuropathological criteria for Alzheimer's disease. Arch Neurol 1998; 55: 1174–6.

53. Jellinger K, Bancher C. Neuropathology of Alzheimer's disease; a critical update. J Neural Transm 1998; (suppl)54: 77–95.

54. Jellinger KA. Clinical validity of Braak staging in the oldest-old. Acta Neuropathol 2000; 99: 583–4.

55. Newell KL, Hyman RT, Growdon HH, Hedley-Whyte ET. Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 1147–55.

56. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, McIntyre LM. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging. Evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 1168–74.

57. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesberry WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 376–88.

58. Nagy Z, Esiri M, Joachim C, Jobst KA, Morris JH, King EM-F, Hindley NJ, McDonald B, Litchfield S, Barnetson L, Smith AD. Comparison of pathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. Alzheimer Dis Relat Disord 1998; 17: 182–9.

59. Harding AJ, Kril JJ, Halliday GM. Practical measures to simplify the Braak tangle staging method for routine pathological screening. Acta Neuropathol 2000: 99: 199–208.

60. Callahan LM, Vaules WA, Coleman PD. Quantitative decrease in synaptophysin message expression and increase in cathepsin D message expression in Alzheimer disease neurons containing neurofibrillary tangles. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 275–287.

61. Heffernam JM, Eastwood SL, Nagy Z, Sanders MW, McDonald B, Harrison PJ. Temporal cortex synaptophysin mRNA is reduced in Alzheimer's disease and is negatively correlated with the severity of dementia. Exp Neurol 1998; 150: 235–9.

62. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesberry WR. "Preclinical" AD revisited. Neuropathology of cognitively normal older adults. Neurology 2000; 55: 370–6.

63. Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. Neurology 2000; 54: 105–13.

64. Price H, Morris JC. Tangles and plaques in.nondemented aging and „preclinical" Alzheimer's disease. Ann Neurol 1999; 45: 358–68.

65. Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Khan K, Lantz M, Davis KL, Mohs RC. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. Arch Neurol 1999; 56: 713–8.

66. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbig X, Peck A. Clinical pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol 1988; 23: 138–44.

67. Hansen LA, Masliah E, Galasko D, Terry RD. Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant and vice versa. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52: 648–54.

68. Jellinger K, Bancher C. Senile dementia with tangles (Tangle predominant form of senile dementia). Brain Pathol 1998; 8: 367–76.

69. Tolnay M, Monsch AU, Steaehelin HB, Probst A. Die Silberkornkrankheit -Abgrenzung zur Alzheimer'schen Erkrankung. Pathologe 1999; 20: 159–68.

70. Botez G, Schnultz C, Ghebremedhin E, Bohl J, Braak E, Braak H. Klinische Aspekte der „argyrophilic grain disease". Nervenarzt 2000; 71: 38–43.

71. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, Morris JH, King EM-F, McDonald B, Joachim C, Litchfield S, Barnetson L, Smithh AD. The effects of additional pathology on the cognitive deficit in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56: 165–70.

72. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesberry WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. JAMA 1997; 277: 813–7.

73. Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Böhmer KA, et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-

proven Alzheimer's disease. CERAD, part XVIII. Neurology 1998; 51: 159–62.

74. Goulding JMR, Signorini DF, Chatterlee S, Nicoll JAR, Stewart J, Morris R, Lammie GA. Inverse relation between Braak stage and cerebrovascular pathology in Alzheimer predominant dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 654–7.

75. Lee JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2000; 57: 1474–8.

76. Bergeron C, Davis A, Lang AE. Cortico-basal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. Brain Pathol 1998; 8: 355–6.

77. Bigio EH, Brown DF, White CL III. Progressive supranuclear palsy with dementia: cortical pathology. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 359–64.

78. Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortico-basal ganglionic degeneration. Neurology 1999; 53: 1969–74.

79. Jellinger KA. Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: An update. J Neural Transm 2000; (suppl) 59: 185–212.

80. Ince PG, Perry EK, Morris AM. Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? Brain Pathol 1998; 8: 299–324.

81. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI. Beta amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994: 57: 419–25.

82. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JAR. Recent advances in neurotrauma. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 641–51.

83. Geddes JF, Vowles GH, Nicoll JA, Revesz T. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. Acta Neuropathol 1999; 98: 171–8.

84. Nicoll JAR, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein Eε4 allele is associated with deposition of amyloid β-protein following head injury. Nature Med 1995; l: 135–7.

85. Horsburgh K, Cole GM, Yang F, Savage MJ, Greenberg BD, Gentleman SM, Graham DI, Nicoll JAR. β-Amyloid (Aβ) 42(43), Aβ 42, Aβ 40 and apo E immunostaining of plaques in fatal head injury. Neuropathol Appl Neurobiol 2000; 26: 124–32.

86. Kertesz A, Munoz DG (eds). Pick's disease and Pick's complex. Wiley-Liss, Baltimore, 1999.

87. Arnold SE, Han LY, Clark CM, Grossman M, Trojanowski JQ. Quantitative neurohistological features of frontotemporal degeneration. Neurobiol Aging 2000; 21: 913–9.

88. Dickson DW. Pick's disease: A modern approach. Brain Pathol 1998; 8: 339–54.

89. Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. Brain Pathol 1999; 9: 681–93.

90. Rizzini C, Goedert M, Hodges JR, Smith MJ, Jakes R, Hills R, Xuereb JN, Crowther RA, Spillantini MG. Tau gene mutation K257T causes a tauopathy similar to Pick's disease. J Neuropathol 2000; 59: 990–1001.

91. Pickering-Brown S, Baker M, Yen S-H, Liu W-K, Hasegawa M, Cairns N, Lampert PL, Rossor M, Iwatsubo T, Davies Y, Allsop D, Furlong R, Owen F, Hardy J, Mann D, Hutton M. Pick's disease is associated with mutations of the tau gene. Ann Neurol 2000; 48: 959–67.

92. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. Neurology 1990; 40: 251–6.

93. Mann DMA. Dementia of frontal type and dementia with subcortical gliosis. Brain Pathol 1998; 18: 325–38.

94. Su JH, Nichol KE, Sitch T, Sheu P, Chubb C, Miller BL, Tomaselli KJ, Kim RC, Cotman CW. DNA damage and activated caspase-3 expression in neurons and astrocytes: Evidence for apoptosis in frontotemporal dementia. Exp Neurol 2000; 163: 9–19.

95. Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. Acta Neuropathol 1996; 91: 127–34.

96. Kertesz A, Kawarai T, Rogaeva E, St. George-Hyslop P, Poorkaj P, Bird TD, Munoz DG. Familial Pick complex (frontotemporal dementia) with ubiquitin positive, tau and synuclein negative inclusions. Genetic and mutational analysis of chromosome 17 linkage. Neurology 2000; 54: 818–27.

97. Kövari E, Leuba G, Savioz A, Saini K, Anastasiu R, Miklossy J, Bouras C. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin inclusion bodies and without motor neuron disease. Acta Neuropathol 2000; 100: 421–6.

98. Turner RS, Kenyon C, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical, neuroimaging, and pathological features of progressive nonfluent aphasia. Ann Neurol 1996; 39: 166–73.

99. Bird TD, Nochlin D, Poorkaj P, Cherrier M, Kaye J, Payami H, Peskind E, Lampe TH, Nemens E, Boyer PH, Schellenberg CD. A clinical pathological comparison of three families with frontotemporal dementia and identical mutations in the tau gene (P302L). Brain 1999, 122: 741–56.

100. Mirra SS, Murrel JR, Gearing M, Spillantini MG, Goedert M, Crowther A, Levey AI, Jones R, Green J, Shoffner JM, Wainer BH, Schmidt ML, Trojanowski JY, Ghetti B, Lamarche J, Miller BL, Lamontagne A, Zhukareva V, Lee VM-Y, Wilhelmsen Kc, Geschwind DH. Tau pathology in a familiy with dementia and P301L mutation in tau. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 335–45.

101. Nasreddine ZS, Loginov M, Clark LN, Lamarche J, Miller BL, Lamontagne A, Zhukareva V, Lee VM-Y, Wilhelmsen KC, Geschwind DH. From genotype to phenotype: a clinical, pathological, and biochemical investigation of frontotemporal dementia and parkinsonism (FTDP-17) caused by the P301L tau mutation. Ann Neurol 1999; 45: 704–15.

102. Spillantini MG, Van Swieten JC, Goedert M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Neurogenetics 2000; 2: 193–205.

103. Komori T. Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and Pick's disease. Brain Pathol 1999; 9: 663–79.

104. Neumann MA, Cohn R. Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. Brain 1967; 90: 405–17.

105. Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA, Chen SG, Parchi P, Tabaton M, Lanska DJ, Markesbery WR, Wilhelmsen KC, Dickson DW, et al. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. Nature Med 1999; 5: 454–7.

106. Hauw JJ, Daniel S, Dickson D, Horoupian D, Jellinger K, Lantos P, McKee M, Tabaton M, Litvan I. Preliminary NNCDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). Neurology 1994; 44: 2015–9.

107. Litvan I, Grimes DA, Lang AE, Jankovic J, McKee A, Vemy M, Jellinger K, Chaudhuri KR, Pearce RKB. Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. J Neurol 1999; 246 (S2) II: 1–5.

108. Litvan I, Goetz CG, Lang AE. Corticobasal degeneration and related disorders. Adv Neurol 2000; 82 (in Druck).

109. Stanford PM, Halliday GM, Brooks WS, Kwok JB, Storey CE, Creasey H, Morris JGL, Fulham MJ, Schofield PR. Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene. Expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations. Brain 2000; 123: 880–93.

110. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckgerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I. Neuropathologic criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neruol 2001; 60 (in Druck).

111. Litvan I, Dickson DW, Buttner-Ennever JA, Delacourte A, Hutton M, Dubois B, Golbe LI, Hallet M. Research goals in progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2000; 15: 446–58.

112. Clayton DF, George JM. The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. Trends Neurosci 1998; 21: 249–54.

113. Jensen PH, Li JY, Dahlstrom A, Dotti CG. Axonal transport of synuclein is mediated by all rate components. Eur J Neurosci 1999; 11: 3369–76.

114. Tu PH, Galvin JE, Bab M, et al. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligo-dendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble α-synuclein. Ann Neurol 1998; 44: 415–22.

115. Ransmayr G, Wenning GK, Seppi K, Jellinger K, Poewe W. Demenz mit Lewy-Körperchen. Nervenarzt 2000; 71: 929–35.

116. Olichney JM, Galasko D, Saimon DP, Hofstetter CR, Katzman R, Thal J. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. Neurology 1998; 51: 351–7.

117. Wenning GK, Seppi K, Jellinger K, Müller J, Ransmayer G, Poewe W, Litvan I. Predictors of survival in dementia with Lewy bodies. Neurology 2001 (in Druck).

118. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith LG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. Neurology 1999; 52: 1153–8.

119. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, Itoh M, Shin RW, Trojanowski JQ, Sasaki H. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. Exp Neurol 2000; 162: 247–56.

120. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 1999; 53: 1974–82.

121. Gomez-Isla T, GrowdonWB, McNamara M, Newell K, Gomez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. Neurology 1999; 53: 2003–9.

122. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 2000; 57: 347–51.

123. Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. Neurology 1999; 53: 1284–91.

124. Lippa CF, Ozawa K, Mann DMA, Ishii K, Smith TW, Arawaka S, Mori H. Deposition of β-amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. Arch Neurol 1999; 56: 1111–8.

125. Gearing M, Lynn M, Mirra SS. Neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease with Lewy bodies - Two subgroups. Arch Neurol 1999; 56: 203–8 .

126. HaroutunianV, Serby M, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Lantz M, Mohs RC, Davis KL. Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. Arch Neurol 2000; 57: 1145–50.

127. Hansen LA, Daniel SE, Wilcock GK, Love S. Frontal cortical synaptophysin in Lewy body diseases: relation to Alzheimer's disease and dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 653–6.

128. Lippa CF, Smith TW, Perry E. Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. J Neuronal Transm 1999; 106: 525–36.

129. Sabbagh MN, Corey-Bloom, Tiraboschi P, Thomas R, MasliahE, Thal LJ. Neurochemical markers do not correlate with cognitive decline in the Lewy body variant of Alzheimer disease. Arch Neurol 1999; 56: 1458–61.

130. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. Neurology 2000; 54: 407–11.

131. Pigott, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, Burn D, Johnson M, Perry RH, McKeith IG, Ballard C, Perry EK. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. Brain 1999; 122: 1449–68.

132. Baba M, Nakajo S, Tu P-H, Tomita T, Nakaya K, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Aggregation of α-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol 1998; 152: 879–84.

133. Campbell BCV, Li Q-X, Culvenor JG, Jäkälä P, Cappai R, Beyreuther K, Masters CL, McLean CA. Accumulation of insoluble a-synuclein in dementia with Lewy bodies. Neurobiol Dis 2000; 7: 192–200.

134. Mizuno Y, Hattori N, Kitada T, Asakawa S, Mori N, Minoshima N, Shimizu N. Genetic aspects in Parkinson's disease. In: Wolters EC, Scheltens P, Berendse HW (eds). Mental Dysfunction in Parkinson's disease II. Academic Pharmaceutical Productions, Utrecht, 1999; 49–61.

135. Krüger R, Vieira-Saecker AMM, Kuhn W, Berg O, Müller T, Kühnl N, Fuchs GA, Storch A, Hungs M, Woitalla D, Przuntek H, Eppler JT, Schöls L, Riess O. Increased susceptibility to sporadic Parkinson´s disease by a certain combined a-synuclein/apolipoprotein E genotype. Ann Neurol 1999; 45: 611–7.

136. Lamb H, Christie J, Singleton AB, Leake A, Perry RH, Ince PG, McKeith IG, Melton LM, Edwardson JA, Morris CM. Apolipoprotein E and alpha-1 antichymotrypsin polymorphism genotyping in Alzheimer's disease and in dementia with Lewy bodies. Distinctions between diseases. Neurology 1998; 50: 388–91.

137. Cervilla JA, Russ C, Holmes C, Aitchison K, Smith CA, Powell J, Lovestone S. CYP2D6 polymorphisms in Alzheimer's disease with and without extrapyramidal signs, showing no apolipoprotein Eε-4 effect modification. Biol Psychiatry 1999; 45: 426–9.

138. Jellinger KA. Neuropathology of movement disorders. Neurosurg Clin North Am 1998; 9: 237–62.

139. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. The impact of coexisting Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. J Neural Transm 2001 (in Druck).

140. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Röyttä. α-synuclein immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2000; 100: 285–90.

141. Schwarz M, Noth J. Chorea und Ballismus. In: Hopf C, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (eds). Neurologie in Praxis und Klinik, 3. Aufl., Band H. G. Thieme, Stuttgart-New York, 1999; 78–86.

142. Petersen A, Mani K, Brundin P. Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. Exp Neurol 1999;157: 1–18.

143. Thomasin CA, Weeks RA, Turjanski N, Gunn RN, Watkins LHA, Sahakian B, Hodges JR, Rosser AE, Wood NW, Brooks DJ. Huntington's disease progression. PET and clinical observations. Brain 1999; 122: 2353–63.

144. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1985; 44: 559–77.

145. Berardelli A, Noth J, Thompson PD, Bollen EM, Carra A, Deuschl G, Van Dijk G, Van Dijk G, Topper R, Schwarz M, Roos RAC. Pathophysiology of Chorea and Bradykinesia in Huntington's disease. Mov Disord 1999; 14: 398–403.

146. Maat-Schieman MLC, Dorsman JC, Smoor MA, Siesling S, van Duinen SG, Verschuuren JJGM, den Dunnen ZT, van Ommen GJB, Roos RAL. Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58: 129–37.

147. Reddy PH, Williams M, Tagle DA. Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. Trends Neurosci 1999; 22: 248–55.

148. Kuemerle S, Gutekunst CA, Klein AM, Li XJ, Li SH, Beal MF, Hersch SM, Ferrante RJ. Huntingtin aggregates may not predict neuronal death in Huntington's disease. Ann Neurol 1999; 46: 842–9.

149. Di Prospero NA, Tagle DA. Normal and mutant huntingtin: Partners in crime? Nat Med 2000; 6: 1208–9.

150. Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Fallacies in the pathological confirmation of the

diagnosis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 18–24.

151. Garcia JH, Brown GG. Vascular dementia: neuropathological alterations and metabolic brain changes. J Neurol Sci 1992; 109: 121–31.

152. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zajas BW, Jagust WJ, Chui H. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 931–45

153. Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 749–53.

154. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neurotransm 2000; (suppl) 59: 23–30.

155. Pantoni L, Inzitari D, Wallin A (eds) The matter of white matter. Clinical and pathophysiological aspects of white matter disease related to cognitive decline and vascular dementia. Academic Pharmacological Productions, Utrecht, 2000.

156. Tamimoto H, Akiguchi I, Akiyama H, Ikeda K, Wakita H, Liu J-X, Budka H. Vascular changes in white matter lesions of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 1999; 97: 629–34.

157. Revesz T, Holrten JL, Doshi B, Anderton BH, Scaravilli F, Plant GT. Cytoskeletal pathology in familial cerebral amyloid angiopathy (British type) with non-neuritic amyloid plaque formation. Acta Neuropathol 1999; 97: 170–6.

158. Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, Juvonen V, Marttila R, Poyhonen M, Rinne JO, Savontaus M, Tuisku S, Winblad B. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25: 257–65.

159. Mayer M, Straube A, Bruening R, Uttner I, Pongratz D, Gasser T, Dichgans M, Muller-Hocker J. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. J Neurol 1999; 246: 526–32.

160. Wang T, Sharma SD, Fox N, Rossor M, Brown MJ, Sharma P. Description of a simple test for CADASIL disease and determination of mutation frequencies in sporadic ischaemic stroke and dementia patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 652–4.

161. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999; 13 (suppl 3): S 115–S 123.

162. Meyer JS, Rauch GM, Lechner H, Loeb C, Toole JF (eds). Vascular Dementia. Futura Publishing Co Inc, Mt Kisco, NY, 2000.

163. Prusiner SB. The prion diseases. Brain Pathol 1998; 8: 499–513.

164. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. New Engl J Med 1998; 339: 1994–2004.

165. Kretzschmar HA. Transmissible spongiforme Encephalopathien (Prionenkrankheiten). In: Hopf C, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (eds). Neurologie in Praxis und Klinik, 3. Aufl., Band 1. G. Thieme, Stuttgart-New York, 1999; 780–90.

166. Boellaard JW, Brown P, Tateishi J. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease – The dilemma of molecular and clinical correlations. Clin Neuropathol 1999; 18: 271–85.

167. Beaudrey P, Cohen P, Brandel JP, Deslasnerie-Laupretre N, Richard S, Launay S, Laplance JL . 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Dementia Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 40–6.

168. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichenberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224–33.

169. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJE, Knight RSG. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47: 575–582.

170. Almer G, Hainfellner JA, Brücke T, Jellinger K, Kleinert R, Bayer G, Windl O, Kretzschmar HA, Hill A, Sidle K, Collinge J, Budka H. Fatal familial insomnia: a new Austrian family. brain 1999; 122: 5–16.

171. Wanschitz J, Klöppel S, Jarius C, Birner P, Flicker H, Hainfellner JA, Gambetti P, Guentchev M, Budka H. Alteration of the serotonergic nervous system in fatal familial insomnia. Ann Neurol 2000; 46: 788–91.

172. Markesberry WR (ed). Neuropathology of dementing disorders. Arnold, London, New York, Sidney, Auckland, 1998.

173. Growdon JH, Rossor MN, Katzman R, Roth M (eds). The Dementias. Butterworth-Heinemann, Boston-Oxford-Johannisburg-Melbourne-New Delhi-Singapore, 1998.

174. Jellinger KA, Rösler N. Neuropathologie und biologische Marker degenerativer Demenzen. Internist 2000; 41: 524–36.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**