

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Paradigmenwechsel bei der
Alzheimer-Krankheit: Intrazelluläre
Aggregation von Amyloid-beta
verursacht den Zellverlust
unabhängig von extrazellulären
Plaques**

Bayer TA, Wirths O

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2008; 9 (3), 28-31

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,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Paradigmenwechsel bei der Alzheimer-Krankheit: Intrazelluläre Aggregation von Amyloid- β verursacht den Zellverlust unabhängig von extrazellulären Plaques

T. A. Bayer, O. Wirths

Kurzfassung: Vermehrte Hinweise deuten auf eine wichtige Rolle von intraneuronalem A β als Auslöser der pathologischen Kaskade hin, welche zu Neurodegeneration und schließlich zur Alzheimer-Demenz mit ihren typischen klinischen Symptomen wie Gedächtnisverlust und Veränderung der Persönlichkeit führt. Die Amyloid-A β -Plaques haben keine toxische Funktion und ihre Anzahl und Lokalisation korreliert nicht mit Zellverlust und kognitiver Beeinträchtigung. Die vorliegende Übersicht fokussiert auf das APP/PS1KI-Mausmodell, da es als einziges Modell einen massiven Nervenzellverlust im Hippokampus zeigt. Der hohe Nervenzellverlust, die Hippokampusatrophie und der synaptische Funktionsverlust

entwickeln sich aufgrund der intraneuronalen Amyloid-Pathologie und nicht als Folge der extrazellulären Plaque-Ablagerungen. Dieser Befund stellt das gängige therapeutische Konzept der Reduzierung von extrazellulären Plaques in Frage.

Abstract: Paradigm Shift in Alzheimer's Disease: Intracellular Aggregation of Amyloid-Beta Causes Cell Loss Independent of Extracellular Plaques. Accumulating evidence points to an important role of intraneuronal A β as a trigger of the pathological cascade of events leading to neurodegeneration and eventually to Alzheimer's disease

(AD) with its typical clinical symptoms such as memory impairment and change in personality. Amyloid plaques have hence no toxic function and their amount and localisation do not correlate with neuron loss and cognitive impairment. The present review focuses on the APP/PS1ki mouse model, which is unique because of its massive neurodegeneration in the hippocampus. 50 % neuron loss, hippocampus atrophy, and synaptic failure develop due to intraneuronal amyloid pathology and not due to extracellular plaque deposition. This finding questions the therapeutic concept of reducing only extracellular amyloid plaques. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9 (3): 28–31.**

■ Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form der senilen Demenzen. Sie ist charakterisiert durch extrazelluläre Plaques, intrazelluläre Neurofibrillen, Synapsen- und Nervenzellverlust, Hippokampusatrophie und Gedächtnisverlust. Die extrazellulären Plaques bestehen hauptsächlich aus β -Amyloid- (A β -) Peptiden [1], welche durch proteolytische Spaltung des längeren Amyloidvorläuferproteins (APP) entstehen. In einem ersten Schritt wird ein 99 Aminosäuren langes Fragment (C99) durch einen β -Sekretase-Schnitt (BACE) hergestellt. Dieses Produkt wird weiterprozessiert und A β wird durch die β -Sekretase-Aktivität freigesetzt. Ein alternativer biochemischer Weg durch die α - und anschließende γ -Spaltung verhindert die Bildung von A β und lässt das 26 Aminosäuren lange Peptid P3 entstehen (Abb. 1) [2]. Mutationen im Gen für APP und Präsenilin-1/-2 (PSEN1/PSEN2) sind für die meisten familiären AD-Fälle verantwortlich. Alle Mutationen führen zu einer verstärkten Ablagerung von A β , wobei meist die lange Variante, die mit der Aminosäure 42 endet, favorisiert wird [3]. Neuere Forschungsergebnisse deuten auf eine entscheidende Rolle von A β , welches in Nervenzellen aggregiert und nicht in Plaques abgelagert wird. Das Konzept der β -Amyloid-Kaskade besteht seit gut 15 Jahren [4] und war eine vernünftige Basis für die Entwicklung von AD-Therapiestrategien. Allerdings war sie stets umstritten, weil die topographische Lage und Anzahl der Plaques nicht mit den klinischen Beobachtungen oder mit dem Nervenzellverlust korrelieren, ganz im Gegensatz zu der Verteilung und Vorkommen der Tau-Neurofibrillenbündel [5–8]. Die modifizierte Amyloidhypothese haben wir an anderer Stelle detailliert besprochen.

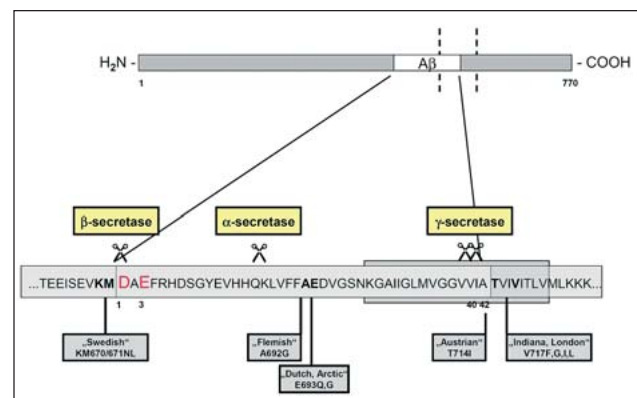


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Prozessierung von APP. Für die Freisetzung von A β ist zunächst ein β -Schnitt, danach ein γ -Schnitt nötig. Dadurch entstehen Peptide 1–40 und 1–42. Wie der Schnitt an der Position 3 entsteht, der für die Entstehung von Pyroglutamat A β 3–42 gebraucht wird, ist unbekannt. Pyroglutamat A β 3–42 kommt im Hirn von Alzheimer-Patienten sehr häufig vor und ist besonders stabil und toxisch.

chen. Zusammen mit einigen Kollegen gehen wir heute davon aus, dass vor allem intrazelluläre Mechanismen und nicht Plaques bei der A β -induzierten AD-Pathologie entscheidend sind [9].

■ Intraneuronales A β in APP-transgenen Mausmodellen

Transgene Mäuse, die das humane APP-Protein überexprimieren, stellen hervorragende Modelle für die AD-Forschung dar. Es wurden frühe pathologische Veränderungen einschließlich synaptischer Defizite [10, 11] beschrieben. Veränderungen bei Lerntests [12–16] und reduziertes Hirnvolumen [17] waren bei verschiedenen Modellen zu sehen. Wie zu erwarten korrelierten diese Befunde nicht mit dem Auftreten von Plaques [18]. Die Defizite traten stets vor der eigentlichen Plaque-Ablagerung auf und reflektieren daher eher frühe

Aus der Klinik für Psychiatrie, Universität Göttingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. rer. nat. Thomas A. Bayer, Klinik für Psychiatrie, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, Von-Siebold-Straße 5; E-Mail: tbayer@uni-goettingen.de

pathologische Veränderungen, welche vermutlich durch intraneuronale APP/A β -Dysfunktion zustande kommen. In guter Übereinstimmung damit konnten wir zeigen, dass intraneuronales A β der Plaquebildung vorausgeht. Die untersuchten Mäuse zeigten eine starke intraneuronale A β -Anreicherung in hippocampalen und kortikalen Pyramidenzellen [19]. Ein noch stärkerer Phänotyp konnte in einem anderen Tiermodell nachgewiesen werden (APP mit der schwedischen und London-Mutation, sowie Präsenilin 1 M146L) [20]. Interessanterweise verringerte sich die intraneuronale Färbung, wobei die Plaquedichte mit dem Alter stetig zunahm [21]. Ein weiteres Modell ist besonders hervorzuheben: Es handelt sich dabei um das APP/PS1KI-Modell mit der Expression von APP mit der schwedischen und London-Mutation und zwei Präsenilin-1-Mutationen im mauseigenen PSEN1-Gen, daher steht KI für „knock in“. APP/PS1KI-Mäuse entwickeln im Alter von 10 Monaten einen 50%-igen Nervenzellverlust im CA1-Feld des Hippokampus und sind damit einzigartig. Wiederum korreliert nur die intrazelluläre A β -Aggregation und nicht diejenige in Plaques mit diesem Befund [22]. Die gleiche Beobachtung machten wir bei anderen Mäusen (APP/PS1 M146L), allerdings war der Nervenzellverlust erst bei sehr alten Mäusen feststellbar und mit 25 % weitaus geringer als bei den APP/PS1KI-Mäusen [23]. Ein weiteres Tiermodell beweist, dass intraneuronale Vorgänge entscheidend sind: Diese Mäuse exprimieren die mutanten Gene für APP, PSEN1 und Tau. Wie erwartet sind Veränderungen auf synaptischer Ebene vor der Entstehung von Plaques zu sehen [24].

Die Lokalisation von A β in Zellen kann mit modernen elektronenmikroskopischen Verfahren dargestellt werden. Takahashi et al. konnten zeigen, dass intraneuronales A β 42 in APP-transgenen Mäusen und AD-Gewebe hauptsächlich in multivesikulären Körperchen (multivesicular bodies [MVB]) in synaptischen Kompartimenten vorkommt. Diese Akkumulation war mit Veränderungen der synaptischen Morphologie verbunden [25]. Das gleiche haben auch Forscher um Duyckaerts im APP/PS1 M146L-Mausmodell gezeigt [26]. Abbildung 2 zeigt die Wirkung von intrazellulärem A β auf die Integrität von Nervenzellen.

Intraneuronales A β 42 induziert axonale Degeneration

Wie bereits erwähnt korrelieren Plaques auch im APP/PS1KI-Modell nicht mit diversen pathologischen Veränderungen. Die APP/PS1KI-Mäuse aggregieren verstärkt oligomeres, fibrilläres und verschiedene N-modifizierte A β -Peptide im Zerebrum und Rückenmark [27]. Extrazelluläre Plaques finden sich im Rückenmark vor allem in der grauen Substanz, kleinere Ansammlungen allerdings auch in der dorsalen Säule, einer definierten Region mit weißer Substanz. Diese Region ist reich an Axonen. Im APP/PS1KI-Modell entwickelt sich eine ausgeprägte axonale Degeneration, die sich mit Färbungen gegen APP und Ubiquitin darstellen lässt (Abb. 3). Die axonalen Schwellungen finden sich in Hirnregionen ohne Plaques sowie in deren Nähe. Stokin et al. konnten in einem anderen APP-Modell zeigen, dass sich axonale Schwellungen schon sehr früh zu einem Zeitpunkt ohne Plaquebildung entwickeln [28]. Eine wichtige Konsequenz aus dem reduzierten axonalen Transport ist die fehlende neurotrophe Versorgung der

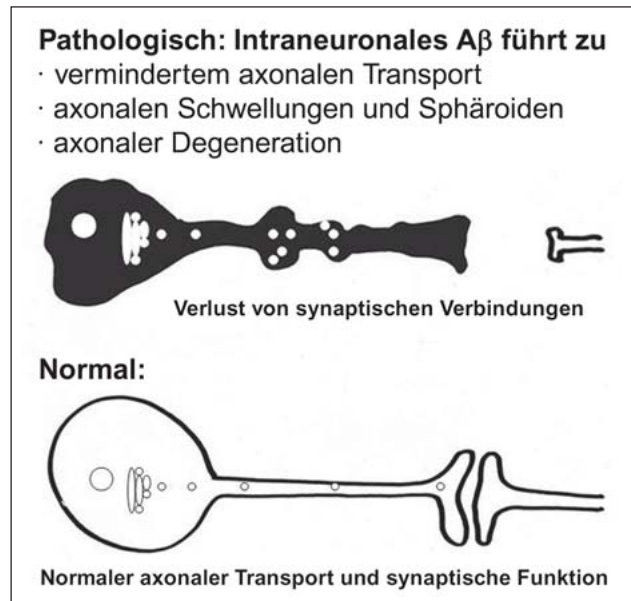


Abbildung 2: Schaubild über die hypothetische pathologische Wirkung von intraneuronalem A β . Intraneuronale Akkumulation führt zu Transportproblemen, die letztlich den Zelluntergang induzieren.

präsynaptischen Seite [29]. In APP/PS1KI-Mäusen wurde als Funktion des Alterns ein starker Rückgang der motorischen Fähigkeiten beobachtet. Hochsignifikante Veränderungen traten bei diversen motorischen Tests bereits im Alter von 6 Monaten auf [26]. Mangelnde motorische Leistungen, wie z. B. Gangstörungen und haltungsbedingte Defizite, wurden bei Patienten mit der Alzheimer-Erkrankung beschrieben, was die Frage aufwirft, inwiefern grundlegende axonale Veränderungen zu diesem speziellen Merkmal der Erkrankung beitragen [30]. Darüber hinaus wird berichtet, dass motorische Anzeichen einen gewissen diagnostischen Wert darstellen, da z. B. Patienten mit Haltungs- und Gangstörungen ein erhöhtes Risiko für Institutionalisierung und Mortalität tragen [31].

Evidenz für eine Rolle N-modifizierter A β 42-Peptide in der Pathologie der Alzheimer Demenz

Im Laufe der letzten Jahre hat sich gezeigt, dass N-modifizierte A β 42-Peptide bei den pathologischen Veränderungen, die zur AD führen, eine wichtige Rolle spielen [32]. Sergeant et al. konnten kürzlich zeigen, dass A β -Peptide, die Verkürzungen am N-Terminus aufweisen, über 60 % an der Gesamtheit aller vorkommenden A β -Peptide ausmachen. Interessanterweise gilt dies sowohl für frühe Fälle als auch für Fälle im Endstadium [33]. In APP/PS1KI-Mäusen konnten wir erstmals deutliche intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden in Motoneuronen des Rückenmarks nachweisen, die entweder mit der D- und L-Form der Aminosäure Aspartat an Position 1 oder mit einem Pyro-Glutamat an Position 3 beginnen. Zusätzlich konnten mit einem Fibrillen-spezifischen Antikörper bzw. mit Hilfe des Farbstoffes Thioflavin-S aggregierte A β -Spezies im somato-dendritischen Kompartiment von Nervenzellen detektiert werden [22, 34]. In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, dass A β -Peptide durch die Bildung von Pyro-Glutamat vor enzymatischer Degradation geschützt und somit sehr viel stabiler sind und dass sie schlechter abgebaut werden können [33]. Darüber

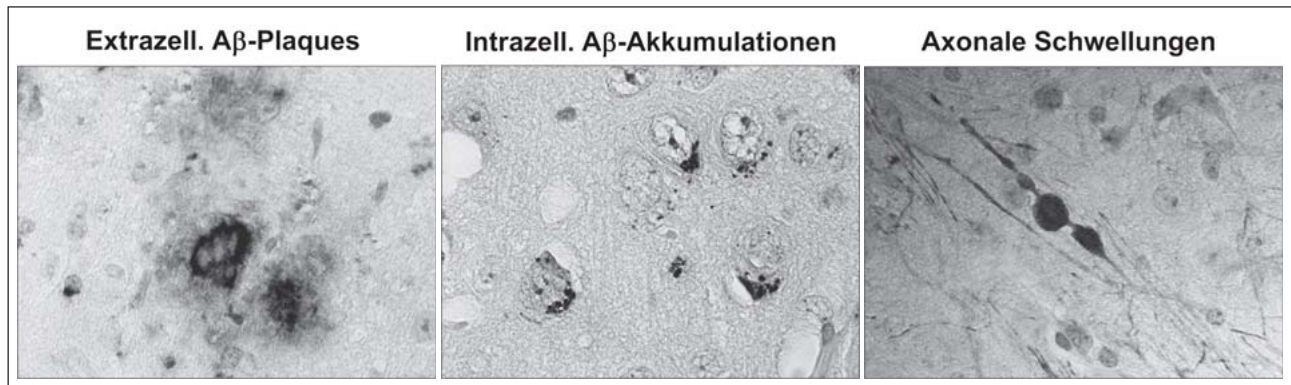


Abbildung 3: Hirnschnitte von transgenen APP/PS1KI-Mäusen in einem Modell mit massivem Zellverlust, Plaques, intraneuronalem Aβ und axonaler Degeneration.

hinaus konnte gezeigt werden, dass Aβ-Pyro-Glutamat 3-42-Peptide schneller β-Faltblatt-Strukturen ausbilden, stärker zur Aggregation neigen und insgesamt eine höhere Toxizität als Aβ1-42-Peptide aufweisen [35, 36].

Schilling et al. konnten zeigen, dass die Bildung von höhermolekularen Strukturen bei Aβ-Peptiden mit der Pyro-Glutamat-Modifikation an Position 3 etwa 250-mal schneller abläuft als bei Aβ-Varianten mit der Aminosäure Aspartat an Position 1 [37]. In diesem Zusammenhang ist außerdem interessant, dass eben jene Pyro-Glutamat-Peptide als die am häufigsten vorkommende Aβ-Spezies im Gehirn von Alzheimer-Patienten [38] und von Patienten mit Trisomie 21 [39] identifiziert wurden, was die pathologische Relevanz dieser Peptide noch einmal deutlich macht.

Wir konnten zeigen, dass APP/PS1KI-Mäuse einen schwerwiegenden neurologischen Phänotyp aufweisen, der unter anderem durch Gewichtsverlust, verzögertes Wachstum, Gangstörungen und die Entwicklung einer Kyphose, die eine spezielle Wirbelsäulendeformation darstellt, gekennzeichnet ist [27]. Dieser Phänotyp resultiert vermutlich aus einer progressiven motorischen Dysfunktion, die auf eine altersabhängige axonale Degeneration in Hirn und Rückenmark zurückzuführen ist. Darüber hinaus beginnt bei 6 Monate alten APP/PS1KI-Mäusen eine altersabhängige Abnahme des Arbeitsgedächtnisses, was mit einer Reihe unterschiedlicher Verhaltenstests gezeigt werden konnte. Diese Tests waren so gewählt, dass beginnende motorische Defizite keinen Einfluss darstellten [27]. Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses konnten zuvor auch in anderen transgenen Alzheimer-Mausmodellen wie z. B. TgCRND8-Mäusen [40] oder den kürzlich publizierten 5xFAD-Mäusen gezeigt werden, die bereits im Alter von 4–5 Monaten eine deutliche Beeinträchtigung im sogenannten „Y-Maze“, einem Y-förmigen Labyrinth, zeigen. Dies ist von besonderem Interesse, da diese Mäuse ebenfalls hohe Spiegel intrazellulär akkumulierter Aβ-Peptide aufweisen [15]. Die Abnahme der Arbeitsgedächtnisleistung im APP/PS1KI-Modell zeigt eine deutliche Koinzidenz mit dem Beginn des Nervenzellverlustes in der CA1-Region des Hippokampus im Alter von 6 Monaten, die sich zu einem 50%-igen Zellverlust in dieser Region im Alter von 10 Monaten ausweitete [22].

In der vorliegenden Übersicht haben wir verschiedene Tiermodelle für die AD besprochen, mit Hauptaugenmerk auf das

APP/PS1KI-Mausmodell, da es als einziges Modell einen massiven Nervenzellverlust im Hippokampus zeigt. Der hohe Nervenzellverlust, die Hippokampusatrophie und der synaptische Funktionsverlust entwickeln sich aufgrund der intraneuronalen Amyloid-Pathologie und nicht als Folge der extrazellulären Plaque-Ablagerungen. Dieser Befund stellt das gängige therapeutische Konzept der Reduzierung von extrazellulären Plaques in Frage.

■ Relevanz für die Praxis

Wir gehen davon aus, dass die Amyloid-Plaques nur zu einem geringen Teil für den massiven Nervenzellverlust im Hirn von Alzheimer-Patienten verantwortlich sind. Deshalb ist es fraglich, ob die Reduzierung von Plaques als Therapiekonzept Erfolg haben wird. Weiterhin haben unsere Untersuchungen an transgenen Mäusen gezeigt, dass der Gedächtnisverlust mit dem Verlust von motorischen Fähigkeiten einhergehen kann. Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass Bewegungsstörungen bei Alzheimer-Patienten nicht unbedingt ursächlich einer zusätzlichen Parkinson-Erkrankung zuzuordnen sind. Dies wäre therapeutisch von großer Bedeutung, muss aber noch durch klinische Studien untermauert werden.

Literatur:

1. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–90.
2. Bayer TA, Wirths O, Majtenyi K, Hartmann T, Multhaup G, Beyreuther K, Czech C. Key factors in Alzheimer's disease: beta-amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol* 2001; 11: 1–11.
3. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, Odaka A, Otvos L Jr, Eckman C, Golde TE, Younkin SG. An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (BAPP717) mutants. *Science* 1994; 264: 1336–40.
4. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 383–8.
5. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropath* 1991; 82: 239–59.
6. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1: 103–16.
7. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278: 412–9.
8. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: Findings from the Nun Study. *Neurology* 2002; 58: 1476–82.
9. Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide – the first step of a fatal cascade. *J Neurochem* 2004; 91: 513–20.
10. Hsiao AY, Masliah E, McConlogue L, Yu GQ, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3228–33.
11. Moechars D, Dewachter I, Lorent K, Reversé D, Baekelandt V, Naidu A, Tesseur I,

- Spittaels K, Haute CV, Checler F, Godaux E, Cordell B, Van Leuven F. Early phenotypic changes in transgenic mice that overexpress different mutants of amyloid precursor protein in brain. *J Biol Chem* 1999; 274: 6483–92.
12. Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, Wright K, Saad I, Mueller R, Morgan D, Sanders S, Zehr C, O'Campo K, Hardy J, Prada CM, Eckman C, Younkin S, Hsiao K, Duff K. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med* 1998; 4: 97–100.
13. Puolivali J, Wang J, Heikkinen T, Heikkilä M, Tapiola T, van Groen T, Tanila H. Hippocampal A beta 42 levels correlate with spatial memory deficit in APP and PS1 double transgenic mice. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 339–47.
14. Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM. Intra-neuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 2005; 45: 675–88.
15. Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M, Disterhoft J, Van Eldik L, Berry R, Vassar R. Intra-neuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci* 2006; 26: 10129–40.
16. Gimenez-Llort L, Blazquez G, Canete T, Johansson B, Oddo S, Tobena A, LaFerla FM, Fernandez-Teruel A. Modeling behavioral and neuronal symptoms of Alzheimer's disease in mice: a role for intra-neuronal amyloid. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 125–47.
17. Van Broeck B, Vanhoutte G, Pirici D, Van Dam D, Wils H, Cuij I, Vennekens K, Zabielski M, Michalik A, Theuns J, De Deyn PP, Van der Linden A, Van Broeckhoven C, Kumar-Singh S. Intra-neuronal amyloid beta and reduced brain volume in a novel APP T714I mouse model for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 241–52.
18. Holcomb LA, Gordon MN, Jantzen P, Hsiao K, Duff K, Morgan D. Behavioral changes in transgenic mice expressing both amyloid precursor protein and presenilin-1 mutations: lack of association with amyloid deposits. *Behav Genet* 1999; 29: 177–85.
19. Wirths O, Multhaup G, Czech C, Blanchard V, Moussaoui S, Tremp G, Pradier L, Beyreuther K, Bayer TA. Intra-neuronal Abeta accumulation precedes plaque formation in beta-amyloid precursor protein and presenilin-1 double-transgenic mice. *Neurosci Lett* 2001; 306: 116–20.
20. Blanchard V, Moussaoui S, Czech C, Touchet N, Bonici B, Planche M, Canton T, Jedidi I, Gohin M, Wirths O, Bayer TA, Langui D, Duyckaerts C, Tremp G, Pradier L. Time sequence of maturation of dystrophic neurites associated with Abeta deposits in APP/PS1 transgenic mice. *Exp Neurol* 2003; 184: 247–63.
21. Wirths O, Multhaup G, Czech C, Feldmann N, Blanchard V, Tremp G, Beyreuther K, Pradier L, Bayer TA. Intra-neuronal APP/Abeta trafficking and plaque formation in beta-amyloid precursor protein and presenilin-1 transgenic mice. *Brain Pathol* 2002; 12: 275–86.
22. Casas C, Sergeant N, Itier JM, Blanchard V, Wirths O, van der Kolk N, Vingthux V, van de Steeg E, Ret G, Canton T, Drobacq H, Clark A, Bonici B, Delacourte A, Benavides J, Schmitz C, Tremp G, Bayer TA, Benoit P, Pradier L. Massive CA1/2 neuronal loss with intra-neuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am J Pathol* 2004; 165: 1289–300.
23. Schmitz C, Rutten BP, Pielen A, Schäfer S, Wirths O, Tremp G, Czech C, Blanchard V, Multhaup G, Rezaie P, Korh H, Steinbusch HW, Pradier L, Bayer TA. Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 1495–502.
24. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 1063–70.
25. Takahashi RH, Milner TA, Li F, Nam EE, Edgar MA, Yamaguchi H, Beal MF, Xu H, Greengard P, Gouras GK. Intra-neuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol* 2002; 161: 1869–79.
26. Langui D, Girardot N, El Hachimi KH, Allinquant B, Blanchard V, Pradier L, Duyckaerts C. Subcellular topography of neuronal A peptide in APPxPS1 transgenic mice. *Am J Pathol* 2004; 165: 1465–77.
27. Wirths O, Breyhan H, Schäfer S, Roth C, Bayer TA. Deficits in working memory and motor performance in the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 891–901.
28. Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, Rockenstein E, Mount SL, Raman R, Davies P, Masliah E, Williams DS, Goldstein LS. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005; 307: 1282–8.
29. Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan K, Wu C, Valletta JS, Takimoto-Kimura R, Kleschevnikov AM, Sambamurti K, Chung PP, Xia W, Villar A, Campbell WA, Kulane LS, Nixon RA, Lamb BT, Epstein CJ, Stokin GB, Goldstein LS, Mobley WC. Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 2006; 51: 29–42.
30. Pettersson AF, Engardt M, Wahlund LO. Activity level and balance in subjects with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 213–6.
31. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, Bell K, Honig L, Stern Y. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64: 1696–703.
32. Geddes JW, Tekirian TL, Mattson MP. N-terminus truncated beta-amyloid peptides and C-terminus truncated secreted forms of amyloid precursor protein: distinct roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 75–9.
33. Sergeant N, Bombois S, Ghestem A, Drobacq H, Kostanjevecki V, Missiaen C, Watzet A, David JP, Vanmechelen E, Sergheraert C, Delacourte A. Truncated beta-amyloid peptide species in pre-clinical Alzheimer's disease as new targets for the vaccination approach. *J Neurochem* 2003; 85: 1581–91.
34. Wirths O, Weis J, Kaye R, Saido TC, Bayer TA. Age-dependent axonal degeneration in an Alzheimer mouse model. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1689–99.
35. He W, Barrow CJ. The A beta 3-pyroglutamate and 11-pyroglutamate peptides found in senile plaque have greater beta-sheet forming and aggregation propensities in vitro than full-length A beta. *Biochemistry* 1999; 38: 10871–7.
36. Russo C, Violani E, Salis S, Venezia V, Dolcini V, Damonte G, Benatti U, D'Arrigo C, Patrone E, Carlo P, Schettini G. Pyroglutamate-modified amyloid beta-peptides – AbetaN3(pE) – strongly affect cultured neuron and astrocyte survival. *J Neurochem* 2002; 82: 1480–9.
37. Schilling S, Lauber T, Schaupp M, Manhart S, Scheel E, Böhm G, Demuth HU. On the seeding and oligomerization of pGlu-amyloid peptides (in vitro). *Biochemistry* 2006; 45: 12393–9.
38. Piccini A, Russo C, Gliozzi A, Relini A, Vitali A, Borghi R, Gilierto L, Armirotti A, D'Arrigo C, Bachi A, Cattaneo A, Canale C, Torassa S, Saido TC, Markesbery W, Gambetti P, Tabaton M. Beta-amyloid is different in normal aging and in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2005; 280: 34186–92.
39. Russo C, Saido TC, DeBusk LM, Tabaton M, Gambetti P, Teller JK. Heterogeneity of water-soluble amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease and Down's syndrome brains. *FEBS Lett* 1997; 409: 411–6.
40. Lovasik L, Bauschke H, Janus C. Working memory impairment in a transgenic amyloid precursor protein TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav* 2005; 4: 197–208.

Prof. Dr. Thomas Bayer

Studium der Biologie an der Universität Stuttgart und University of Florida at Gainesville, USA. Promotion an der Universität zu Köln. 1993–1997 Mitarbeiter am Institut für Neuropathologie und 1997–2003 an der Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn. 2000 Habilitation an der Universität Bonn. 2003–2007 Leiter der Forschergruppe für Neurobiologie an der Klinik für Psychiatrie der Universitätsklinik des Saarlandes. 2004 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. Seit Juni 2007 W2-Professur für Molekulare Psychiatrie an der Universität Göttingen.



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](#)