

Nervenarzt 2013 · 84:732–737
 DOI 10.1007/s00115-013-3800-1
 Online publiziert: 23. Mai 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

C. Lange-Asschenfeldt

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät,
 LVR-Klinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Vaskuläre Faktoren in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit

Forschungen der letzten Jahre legen nahe, dass nicht nur neuronale und gliale, sondern auch vaskuläre Prozesse bei der Pathogenese der sporadischen Alzheimer-Erkrankung eine Rolle spielen. Dies geschieht bereits in präklinischen Stadien und abseits der häufig konkomitanten, jedoch wesentlich später auftretenden zerebralen Amyloidangiopathie. Ein tieferes Verständnis dieser hier sog. vaskulär-neuronalen Achse der Krankheitsentstehung ermöglicht neue Einblicke in zukünftige therapeutische und insbesondere präventive Strategien.

Neben der persönlichen Belastung von Betroffenen und Angehörigen stellt die Alzheimer-Krankheit (AK) als häufigste Demenzerkrankung angesichts der zunehmenden Lebenserwartung in westlichen und Schwellenländern eine wachsende gesellschaftliche und ökonomische Herausforderung dar. Auf globaler Ebene besteht ein dringender Bedarf nach effektiven Strategien für Prävention, Diagnostik und Therapie. Die bedeutsamste pathophysiologische Grundlage für deren Erforschung ist weltweit seit langem die sog. Amyloidhypothese. Danach werden die neurodegenerativen Prozesse v. a. in Gang gesetzt durch das gehäufte Auftreten bestimmter nichtlöslicher β -Amyloid-Peptide ($A\beta$) und konsekutive Prozesse, die schließlich in eine Aggregation dieses Peptids in Oligomere, Fibrillen und später Plaques münden. Trotz intensiver Forschungen konnten jedoch bisher aus

dieser Hypothese noch keine wirksamen therapeutischen Strategien abgeleitet werden. Es erscheint daher naheliegend, Kofaktoren anzunehmen, die additiv oder womöglich synergistisch zur Pathogenese beitragen. Vaskuläre Faktoren werden in dieser Hinsicht seit langem diskutiert, und mittlerweile gilt ihr Einfluss auf Entstehung und Verlauf der AK aufgrund einer Vielzahl klinischer, pathologischer und tierexperimenteller Befunde als gesichert [31, 36]. Zumindest für die sporadische AK kann daher ein synergistisches pathogenes Wechselspiel aus vaskulärer und neuronaler Amyloidpathologie angenommen werden, das in seinen wichtigsten Aspekten hier zusammengefasst werden soll. Für eine solche Amyloid-Gefäß-Interaktion, zu der mittlerweile eine umfangreiche Literatur vorliegt, spricht der belegte Einfluss vaskulärer Risikofaktoren (VRF) und auch entsprechender präventiver Maßnahmen auf Inzidenz und Verlauf der AK [17] sowie eine typische frühe, z. T. präklinische vaskuläre Pathologie im Rahmen der Erkrankung.

Gefäße, Neurone und Gliazellen können im Säugetierhirn funktionell kaum separat betrachtet werden, sie sind vielmehr zu sog. *neurovaskulären Einheiten* (NVE) verbunden. Die NVE steuert den regionalen zerebralen Blutfluss (CBF) über bedarfsorientierte neuronale metabolische Aktivität, ein Mechanismus, der als neurovaskuläre Kopplung für eine „funktionelle Hyperämie“ sorgt. Die NVE enthält die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und versieht weitere Schlüsselaufgaben im ZNS (■ **Abb. 1**). Zwischen den verschie-

denen Zelltypen der NVE herrschen zur Aufrechterhaltung der Hirnfunktion vielfältige dynamische Interaktionen. Wie in der vorliegenden Übersicht dargestellt, legen Forschungen der vergangenen Jahre nahe, dass $A\beta$ toxische Einflüsse nicht nur isoliert auf Neurone oder Gliazellen, sondern auf alle Komponenten der NVE, insbesondere und bereits in frühen Stadien der AK auf vaskuläre Bestandteile, ausübt.

Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse

Die Bedeutung sämtlicher typischer VRF für die Pathogenese nicht nur der vaskulären Demenz (VaD), sondern auch der AK wurde v. a. in den vergangenen ca. 15 Jahren in einer Vielzahl von sorgfältig angelegten Untersuchungen nachgewiesen [31]. Bei den im Folgenden zitierten und vielen anderen Studien erfolgte eine diagnostisch präzise (in vielen Fällen autopsisch gesicherte) Abgrenzung beider Demenzformen untereinander und auch von „Mischdemenzen“, was für die Aussagekraft hinsichtlich dieser Fragestellung zwingend ist.

Arteriosklerose, insbesondere in Verbindung mit einem Apolipoprotein-E(ApoE)- $\epsilon 4$ -Genotyp, führt zu einem wesentlich erhöhten Risiko für die „reine“ AK [9]. Luchsinger et al. konnten zeigen, dass das Alzheimer-Demenz-Risiko mit der Anzahl der prämorbid bereits vorhandenen VRF linear ansteigt [19]. Das Vorhandensein von VRF scheint auch den Verlauf der AK negativ zu beeinflussen [20].

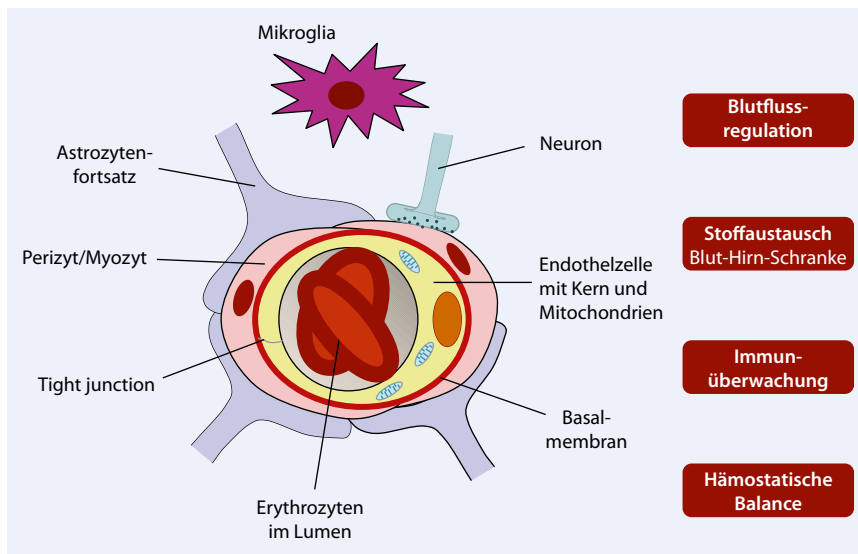


Abb. 1 ▲ Die neurovaskuläre Einheit (NVE) als komplexe multizelluläre Funktionseinheit des ZNS bestimmt die Gehirnaktivität im Gesunden wie unter pathologischen Bedingungen. Der Großteil der abluminalen Oberfläche, die auf arteriolärer Ebene aus Myozyten, auf kapillärer Ebene aus Perizyten besteht, wird von Astrozytenfortsätzen bedeckt. Perizyten sind mit Endothelzellen, deren Hauptaufgabe die Blutflussregulation, die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke, der Stoffaustausch und die Aufrechterhaltung der hämostatischen Balance ist, durch synapsenartige Kontakte verbunden. Mikrogliazellen im Ruhezustand patrouillieren in unmittelbarer Nähe zur Sicherstellung der Immunantwort. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren und Amyloid β führen zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der NVE mit Störung der neurovaskulären Funktion

Arterielle Hypertonie ist besonders stark mit dem späteren Auftreten einer AK assoziiert [15], vermutlich durch die konsekutive zerebrale Mikroangiopathie und Störungen der zerebralen Autoregulation. Es konnte gezeigt werden, dass antihypertensive Therapie das Demenzrisiko senkt und die spezifische AK-Pathologie reduziert [14]. Jedoch könnte wiederum eine chronische zu starke Blutdrucksenkung über eine zerebrale Minderperfusion (s. unten) zu einer spezifischen Risikoerhöhung führen [4].

Vorhofflimmern wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung nicht nur primär vaskulärer kognitiver Störungen, sondern auch der AK identifiziert [1].

Diabetes mellitus und AK sind epidemiologisch und pathophysiologisch sehr eng assoziiert. Einerseits besteht eine Verbindung über die Minderperfusion bei zerebraler Arteriosklerose ähnlich wie bei der Hypertonie [16]. Andererseits führt Insulinresistenz langfristig zu einer Reduktion zentraler Insulinspiegel sowie -rezeptoren, was substanziiell zur Ausbildung der AK-typischen Pathologie beiträgt und sowohl die Konversion von der leichten kognitiven Störung („mild cog-

nitive impairment“, MCI) in die Alzheimer-Demenz als auch den Schweregrad der Alzheimer-Demenz direkt beeinflusst [21]. Die AK-assoziierte zerebrale Insulinresistenz wird gelegentlich als „Typ-3-Diabetes“ bezeichnet und wird sogar als Tiermodell für die sporadische AK genutzt. In diesem Zusammenhang sei aber angemerkt, dass zentrales Insulin nicht den Glukosestoffwechsel steuert.

Rauchen führt zum Auftreten von Arteriosklerose, (oftmals stummen) Hirninfarkten sowie oxidativem Stress. Als ein Ergebnis der Honolulu Asia Aging Study erhöhte Rauchen im mittleren Lebensabschnitt das AK-Risiko und in einer Subgruppe auch dosisabhängig die Amyloidpathologie unabhängig von Alter, Bildungsniveau und ApoE-Genotyp [30].

Eine *Schlaganfallanamnese* erhöht das AK-Risiko signifikant und in Abhängigkeit von vorliegenden VRF um ein Mehrfaches [10]. In einer älteren Autopsiestudie war für das Erreichen der gleichen prä-mortalen klinischen Demenzausprägung weniger AK-spezifische Pathologie erforderlich, wenn gleichzeitig zerebrovaskuläre Läsionen vorlagen [27]. In der vielzitierten „Nonnenstudie“ zeig-

ten Alzheimer-Demenz-Fälle mit einem oder zwei lakunären Infarkten einen steileren Abfall der kognitiven Funktion [29]. Eine synergistische Wechselwirkung von Schlaganfall und AK wird daher schon seit längerer Zeit angenommen [11].

Zerebrovaskuläre Pathologie bei der sporadischen Alzheimer-Krankheit

Die vaskuläre Pathologie bei AK ist nicht beschränkt auf die Ablagerung von $A\beta$ in Gefäßwänden, die als zerebrale Amyloidangiopathie v. a. in späten Erkrankungsstadien dominiert und dabei zu endothelialer und glattmuskulärer Degeneration, erhöhter Wandsteifigkeit und dadurch zu (Mikro-)Infarkten und Blutungen führt. Im Rahmen einer aktuellen Autopsiestudie zeigten sich in 77% der Fälle mit AK zu Lebzeiten und signifikant häufiger als bei Kontrollen deutliche arteriosklerotische Veränderungen der basalen Hirnarterien. Deren Ausmaß korrelierte geschlechts- und altersadjustiert eng mit dem Grad der AK-spezifischen extrazellulären Amyloidpathologie sowie dem Aufkommen intraneuronaler neurofibrillärer Bündel aus phosphoryliertem Tau-Protein [33]. Zu den typischen gefäßmorphologischen Veränderungen bei der AK gehören weiterhin *frühe* endotheliale Atrophie und Basalmembranverdickungen bzw. -hyalinosen. Perivaskulär finden sich aktivierte Astrozyten und Mikrogliazellen sowie als Ausdruck eines lokalen Energiedefizits eine Hochregulation von hypoxieinduzierten Genen. Endothelzellen weisen einen verminderten Mitochondriengehalt, vermehrte Pinozytose und dysfunktionale „tight junctions“ mit Blut-Hirn-Schranken-Störung auf [36]. Über eine Hemmung des VEGF („vascular endothelial growth factor“) -Signalwegs ist $A\beta$ darüber hinaus ein Induktor für endotheliale Autophagie [7] bzw. ein Angiogeneseinhibitor [26]. Die Rarefizierung des Kapillarnetzes führt zu Mikrozirkulationsstörungen [22]. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass die genannten Veränderungen der Neurodegeneration vorausgehen und somit für die Erkrankung eine pathogenetische Bedeutung haben könnten [6].

Mechanismen der Gefäß-Amyloid-Interaktion

Störung der zerebralen Blutflussregulation

Eine globale chronische zerebrale Minderperfusion wurde bei der AK in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen (transkranielle Dopplersonographie [TCD], Single-Photonen-Emissions-Computertomographie [SPECT], Positronenemissionstomographie [PET], Xenoninhalation; [11]). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse über zwölf TCD-Studien fand signifikant erniedrigte Flussgeschwindigkeiten und erhöhte Pulsatilitätsindizes nicht nur bei VaD-, sondern auch bei Alzheimer-Demenz-Patienten [28]. In Tiermodellen führt chronische CBF-Reduktion zu vermehrter zerebraler Amyloid-Precursor-Protein (APP)-Expression, β -Sekretase-Aktivität, $A\beta$ -Produktion, Synapsenuntergang und kognitiven Störungen [18]. Diese stellen die molekularpathologischen und klinischen Charakteristika der AK dar, und so ist zu vermuten, dass die CBF-Reduktion bei beginnender AK einen Circulus vitiosus unterhält, der wesentlich zur Pathogenese der Erkrankung beitragen könnte (■ **Abb. 2**).

Zwei weitere Faktoren verstärken wahrscheinlich diesen Mechanismus: Erstens beeinflussen bereits lösliche $A\beta$ -Peptide direkt den zerebralen Gefäßtonus, indem sie – bei chronischer Applikation vermutlich durch Funktionsänderung der endothelspezifischen NO-Synthase (eNOS) – anhaltend vasokonstriktiv wirken [2]. In späteren Stadien der AK kommt es mit Ablagerungen von $A\beta$ in den Gefäßwänden dann zur irreversiblen Endotheldysfunktion, Degeneration glatter Gefäßmuskelzellen und vaskulärer Complianceminderung [36]. Zweitens führt die bei AK typischerweise früh im Krankheitsverlauf auftretende Degeneration von Neuronen im Nucl. basalis Meynert zu Störungen der cholinerg vermittelten Vasodilatation an neurovaskulären Synapsen [6] und damit ebenfalls zu einem hyperkontraktilen Gefäßphänotyp (■ **Abb. 2**). Die so entstehenden zerebralen bzw. kortikalen (Mikro-)Zirkulationsstörungen sind in Tiermodellen der

Nervenarzt 2013 · 84:732–737 DOI 10.1007/s00115-013-3800-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

C. Lange-Asschenfeldt

Vaskuläre Faktoren in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit

Zusammenfassung

Nach der „Amyloidhypothese“ der Alzheimer-Krankheit (AK) spielt das Amyloid- β ($A\beta$)-Peptid als primär neurotoxisches Agens eine Schlüsselrolle in der Pathogenese. Eine Vielzahl neuerer Befunde weist jedoch auch auf die Bedeutung einer frühen zerebrovaskulären Dysfunktion zumindest für die sporadische AK als häufigste Form hin. Bereits im präklinischen Verlauf kommt es nicht nur zu neuronalen, sondern auch zu vaskulären Schäden. Zerebrale Minderperfusion, Blut-Hirn-Schranken-Störung und vaskulärer oxidativer Stress sind typische Kennzeichen dieses Erkrankungsstadiums. Besonders bedeutsam ist, dass diese Veränderungen noch vor

den klassischen pathologischen Merkmalen wie extrazelluläre Amyloidablagerungen im Hirnparenchym bzw. intrazellulärer Bildung neurofibrillärer Bündel auftreten. Der vorliegende Artikel bietet eine Übersicht über neuere epidemiologische, klinisch-pathologische und experimentelle Belege für ein integratives vaskulär-neuronales Entstehungsmodell der sporadischen AK.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit · Vaskuläre Risikofaktoren · Neurovaskuläre Einheit · Amyloid β · Oxidativer Stress

Vascular factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Summary

According to the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease (AD), the amyloid β ($A\beta$) peptide, as the primary neurotoxic species, plays a key role in the pathogenesis of the disease. However, many lines of recent evidence also point towards a major importance of early cerebrovascular dysfunction at least for the most common form of the disease, sporadic AD. In the preclinical course not only neuronal but also vascular damage frequently occurs. Cerebral hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and vascular oxidative stress are typical features of this stage of the disease. Most importantly, such altera-

tions precede the classical pathological hallmarks, such as parenchymal deposition of extracellular amyloid and intracellular neurofibrillary tangles. In this article recent epidemiological, clinical pathological and experimental evidence for an integrative vascular neuronal pathogenetic model of sporadic AD is reviewed.

Keywords

Alzheimer's disease · Vascular risk factors · Neurovascular unit · Amyloid beta · Oxidative stress

AK noch vor der krankheitstypischen $A\beta$ -Akkumulation nachweisbar [36]. Passend dazu findet sich bereits bei asymptomatischen Risikopersonen positronenemissionstomographisch eine Reduktion der von einer intakten zerebralen Perfusion abhängenden Glukoseaufnahme [8].

Blut-Hirn-Schranken-Störung

Endothelzellen sind untereinander durch Tight Junctions eng verknüpft und bilden im gesamten Verlauf der Zerebralarterien und des subpialen und kapillären zerebralen Gefäßsystems unter Normalbedingungen um die Gefäße herum eine durchgehende Membran. Diese ist funktionell hochaktiv, daher ist die endotheliale Mitochondriendichte besonders hoch. Sie übt

als eigentliche BHS einerseits eine Barrierefunktion aus und ist andererseits verantwortlich für einen kontrollierten Stoffaustausch zwischen dem Blutkreislauf und dem neuronalen Milieu. Für die Pathogenese der AK möglicherweise bedeutsam ist, dass auch ein spezifischer endothelialer Transport von $A\beta$ in beide Richtungen stattfindet. $A\beta$ wird mittels Lipoprotein-Receptor-Protein-1 (LRP-1) sowie P-Glykoprotein in den Blutkreislauf transportiert, wo es gebunden an lösliches LRP-1 dem Abbau in Leber und Niere zugeführt wird. Die Herabregulation der LRP-1-vermittelten $A\beta$ -Clearance führt demzufolge zur Erhöhung der $A\beta$ -Konzentration im Gehirn und zu Kognitionsstörungen im Tiermodell [12]. Entsprechend wurden u. a. erniedrigte LRP-1-Konzentra-

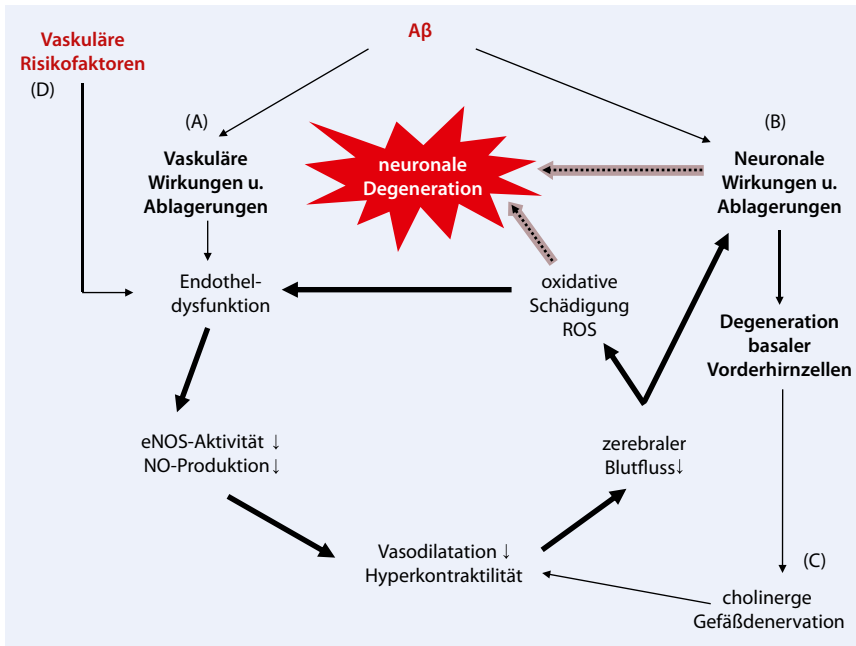


Abb. 2 ▲ Amyloid-β ($A\beta$) vermittelt bereits im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit toxische Effekte sowohl auf zerebrale Gefäße (A) als auch Hirnparenchym (B). Die Störung der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Ausschüttung verursacht vasokonstriktive (hyperkontraktile) Effekte. Dadurch entstehende Minderperfusion fördert oxidativen Stress durch Radikalfreisetzung (ROS) sowie Amyloidentstehung im Hirnparenchym; beides führt schließlich zu Neurodegeneration. Abnehmende cholinerge Innervation der Gefäßwände (C) sowie additive pathologische Effekte vaskulärer Risikofaktoren auf die Endothelfunktion (D) markieren weitere Eintritte in den Circulus vitiosus. *eNOS* endotheliale NO-Synthase

tionen bzw. oxidativ geschädigtes LRP-1 in kleinen Hirngefäßen von Autopsiefällen mit Alzheimer-Demenz nachgewiesen [23]. In umgekehrter Richtung erfolgt v. a. durch „receptors of advanced glycation products“ (RAGE) ein Transport von $A\beta$ ins ZNS. Ältere Untersuchungen an Tiermodellen der AK ergaben eine erhöhte RAGE-Expression und mithin einen gesteigerten $A\beta$ -Influx in das Neuropil [32]. Substanzen mit Blockade des RAGE-Signalweges könnten bei der AK wirksam sein und befinden sich in der Entwicklung.

Bei der AK kommt es mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer BHS-Dysfunktion durch Lockerung der endothelialen Zellverbindungen, ähnlich wie nach akuter ischämischer Schädigung [36]. Vermutet wird u. a. eine Abnahme von Tight-Junction- und Matrixproteinen der Basalmembran, möglicherweise als Folge einer vermehrten Aktivierung vaskulärer Matrixmetalloproteinasen, deren Substrate diese Proteine sind. Folgen sind dann ein Verlust der Barrierefunktion mit Übertritt höhermolekularer Proteine (Al-

bumin, Immunglobuline) in das Neuropil, vasogenem Ödem mit Reduktion des kapillären Blutflusses sowie Übertritt neurotoxischer Substanzen und dann Neuro-
nenuntergang [36].

Vaskulärer oxidativer Stress

Unter oxidativem Stress wird eine Situation verstanden, in welcher die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), v. a. des Superoxidanions (O_2^-) und von Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2), die schützende antioxidative Gewebskapazität übersteigt und in toxischer Weise mit zellulären Redoxvorgängen im Rahmen der mitochondrialen Energiegewinnung interferiert. Das Gehirn ist gegen oxidativen Stress empfindlicher als andere Organe aufgrund seines hohen Sauerstoffverbrauchs, des erhöhten Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie eines relativen Mangels an antioxidativen Enzymen. Eine Vielzahl von Befunden an neuronalen Zellkulturen, unterschiedlichen AK-Tiermodellen, an Liquor- und Blutproben von Alzheimer-De-

menz-Patienten sowie post mortem legen eine Schlüsselrolle für oxidativen Stress in der Pathogenese der AK nahe. Vermehrte Fettsäure-, Protein-, DNA- und RNA-Oxidation bei Alzheimer-Demenz-Patienten wurden gefunden [35]. Neben Neuronen sind vaskuläre Zellen, v. a. die mitochondrienreichen zerebralen Endothelzellen, besonders vulnerebel [5, 17].

Als Hauptmediator für vaskulären oxidativen Stress gilt hier die Nicotinamid-Adenindinukleotid-Phosphat (NADPH)-Oxidase, welche v. a. durch $A\beta_{1-40}$ aktiviert wird [25]. Hierdurch kommt es kaskadenartig zu einer überschießenden Produktion von ROS und sekundär auch Stickstoffoxiden („nitrosativer Stress“, **Abb. 3**). Die so vermittelte endotheliale Schädigung führt im Tiermodell zur Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation [5] sowie der neurovaskulären Kopplung und möglicherweise der zerebralen Autoregulation [3, 6, 17]. Hieraus resultiert chronisch wieder eine zerebrale Minderperfusion mit erhöhtem $A\beta$ -Anfall, womit sich wiederum ein Circulus vitiosus schließt [22]. Darüber hinaus sind Folgen von oxidativem/nitrosativem Stress im Endothel ein Anstieg der endothelialen Permeabilität und vermehrte Leukozytenadhäsion an die Gefäßwand sowie die Herabregulation endothelialer Signaltransduktionswege. Oxidativer Stress und seine Folgen in Gefäßzellen des Zerebralkreislaufs sind typischerweise lange vor solchen im Hirnparenchym nachweisbar [6, 17, 22, 24, 36]. Zumindest im Tierversuch und in Anfangsstadien sind sie auch reversibel unter dem Einfluss antioxidativer Enzyme, z. B. Superoxiddismutase (SOD) oder Catalase ([6], **Abb. 3**).

Die vaskulär-neuronale Achse und ihre klinische Bedeutung

Die hier präsentierten Befunde stellen lediglich einen Ausschnitt aus einer wachsenden Zahl von Erkenntnissen dar, die belegen, dass neurodegenerative und zerebrovaskuläre Läsionen keine bloßen Koinzidenzen darstellen, sondern pathogenetisch synergistisch interagieren. Wie versucht wurde zu zeigen, besteht epidemiologisch eine erhebliche Risikofaktorüberlappung auch bei Zugrundelegung

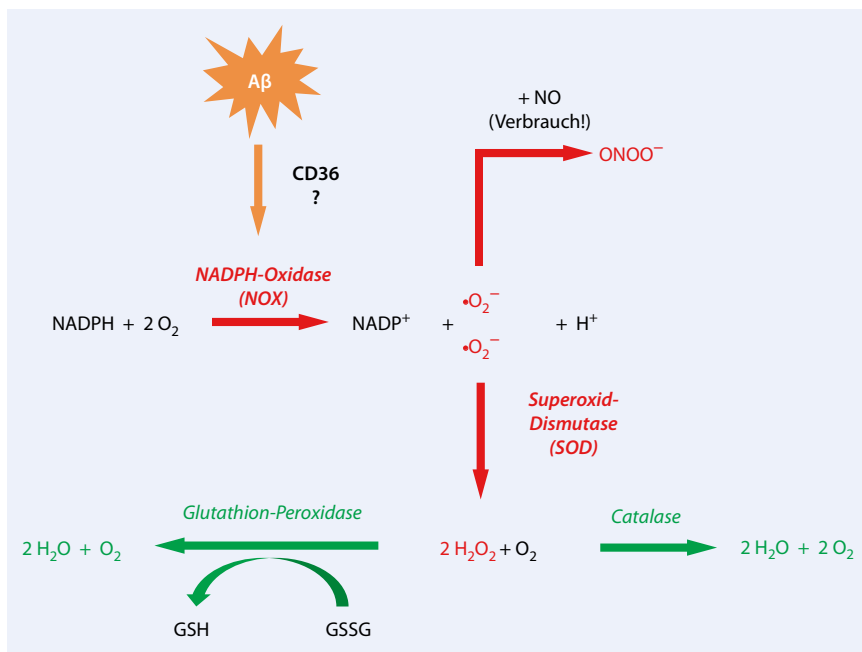


Abb. 3 ▲ Zelluläre Reaktionswege der Synthese (rot) und Elimination (grün) freier Radikale (reaktive Sauerstoffspezies, ROS) in Hirngefäßen und Neuronen. Motor der Radikalbildung ist v. a. die NADPH-Oxidase, die durch Amyloid- β ($A\beta$) hochreguliert wird. Ein wesentlicher Mediator vaskulärer Dysfunktion ist die Reduktion der Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) als Vasodilatator durch Verbrauch im Rahmen der Reaktion mit Superoxidanionen ($\text{O}_2^{\cdot -}$) zu hochreaktiven Peroxynitrationen (ONOO^-). Diese sowie das Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2) interferieren zudem mit zellulären Redoxvorgängen und schädigen den zellulären Energiestoffwechsel. Durch die dargestellten antioxidativen Enzyme erfolgt die Radikalentgiftung, die unter physiologischen Bedingungen deren Freisetzung ausbalanciert. GSH Glutathion, GSSG Glutathiondisulfid

strenger diagnostischer Kriterien im Hinblick auf eine „reine“ AK. Weiterhin legen unterschiedliche experimentelle Modelle nahe, dass einerseits ischämische Läsionen eine $A\beta$ -Akkumulation bewirken und andererseits $A\beta$ vasomotorische Wirkungen hat und ischämische Schäden aggraviert. Wie oben dargelegt, belegen neuropathologische Studien seit über 15 Jahren, dass Alzheimer-Demenz-Patienten im Altersvergleich eine höhere Last an relevanten zerebrovaskulären Läsionen haben als Nichterkrankte und dass die Kinetik der Krankheitsprogression durch sie zumindest mitbestimmt wird.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass auch eine einseitige Betonung vaskulärer Momente in der komplexen Pathogenese der AK sicher zu kurz greift. Genetische Risikokonstellationen unabhängig von Gefäßaspekten werden auch für die sporadische AK beschrieben, und ein großer Teil von Individuen mit multiplen VRF wird andererseits niemals an einer AK erkranken. Wahrscheinlicher ist wohl eher – wie bei vielen ande-

ren neuropsychiatrischen Erkrankungen auch – ein Schwellenkonzept: Eine genetische Prädisposition trifft auf einen Komplex aus Umweltfaktoren, der von vaskulären Faktoren wesentlich mitgestaltet wird, was schließlich im Zusammenspiel ab einem gewissen Punkt den pathologischen Prozess ins Rollen bringt. Nach der sog. „Two-hit“-Hypothese [34] führen VRF kumulativ zu BHS-Dysfunktion und einer Reduktion des CBF („hit one“), was eine präklinische Schädigungskaskade anstößt, die u. a. eine Reduktion der endothelialen $A\beta$ -Clearance und einen Anstieg der $A\beta$ -Synthese im und -Aufnahme in das Gehirn beinhaltet sowie die Induktion von vaskulärem oxidativem Stress. Nach neueren Erkenntnissen, die nicht Gegenstand der vorliegenden Übersicht sind, spielen hier wohl auch inflammatorische Prozesse eine Rolle. Neuronale Funktionsstörungen entwickeln sich sekundär und *abhängig von einer individuellen Prädisposition* durch die Formierung neuro- bzw. synaptotoxischer $A\beta$ -Spezies („hit two“) mit der Folge der Neurodege-

neration. Es ist aber durchaus denkbar, dass bei Vorliegen einer noch nicht definierten konstitutiven Risikokonstellation (wie etwa manchen monogenetischen familiären AK-Formen) eine sehr geringe oder auch gar keine vaskuläre Schädigung zur Erreichung der pathogenetischen Schwelle notwendig ist.

Im Lichte der hier diskutierten vaskulär-neuronalen Störungsachse erlangt nach Meinung des Autors das traditionelle, unscharfe und in der derzeitigen Form klinisch wenig brauchbare Konzept der „Mischdemenz“ [13] mit bisher geringem heuristischem Wert eine dynamische pathogenetische Bedeutung. Die Relevanz liegt auf der Hand: Trotz erheblicher bisheriger Forschungsanstrengungen weltweit ist weiterhin kein kurativer Therapieansatz der Alzheimer-Demenz in Sicht. Umso mehr sollten – neben einer Erweiterung gängiger Paradigmen – Überlegungen zur Prävention verstärkt in den Fokus rücken. Aufgrund der hier diskutierten prinzipiell beeinflussbaren vaskulären Faktoren von Pathophysiologie und Verlauf der AK sollte die Bedeutung von „Lifestyle“-Faktoren in der Prävention noch deutlicher hervorgehoben und ihre Modifikation im protektiven Sinne umso rigoroser gefordert werden.

Fazit für die Praxis

- Wie bei der Mehrzahl der neuropsychiatrischen Erkrankungen ist auch die sporadische AK als ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren zu betrachten, wobei vaskuläre Faktoren bei beiden Aspekten eine wesentliche Rolle spielen.
- Zukünftige Überlegungen zur Entwicklung geeigneter Therapien sollten nicht nur auf neuronale, sondern auch auf vaskuläre pathogenetische Prozesse, z. B. Minimierung von oxidativem Stress und Verbesserung des CBF, abzielen.
- Es ist anzunehmen, dass die ganze Bandbreite vasoprotektiver Präventionsmaßnahmen wie vornehmlich sorgfältige Blutdruck-, Blutzucker- und Cholesterineinstellung, Rauchverzicht, moderater Alkoholkonsum,

**gesunde („mediterrane“) Ernährung
und körperliches Training auch im
Hinblick auf die AK wirksam ist.**

Korrespondenzadresse



PD Dr. C. Lange-Asschenfeldt
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie,
Medizinische Fakultät,
LVR-Klinikum Düsseldorf,
Heinrich-Heine-Universität
Bergische Landstr. 2,
40629 Düsseldorf
kn50050@lvr.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor erhielt Vortragshonorare von Lilly Deutschland GmbH und Servier Deutschland sowie Studienunterstützung von Pfizer und Bristol-Myers Squibb.

Literatur

1. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG et al (2010) Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 7:433–437
2. Chisari M, Merlo S, Sortino MA et al (2010) Long-term incubation with beta-amyloid peptides impairs endothelium-dependent vasodilatation in isolated rat basilar artery. *Pharmacol Res* 61:157–161
3. Claassen JA, Zhang R (2011) Cerebral autoregulation in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:1572–1577
4. Torre JC de la (2012) Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* (Epub ahead of print)
5. Faraci FM (2011) Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300:H1566–H1582
6. Hamel E, Nicolakakis N, Aboukassim T et al (2008) Oxidative stress and cerebrovascular dysfunction in mouse models of Alzheimer's disease. *Exp Physiol* 93:116–120
7. Hayashi S, Sato N, Yamamoto A et al (2009) Alzheimer disease-associated peptide, amyloid beta 40, inhibits vascular regeneration with induction of endothelial autophagy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:1909–1915
8. Herholz K (2010) Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 10:1667–1673
9. Hofman A, Ott A, Breteler MM et al (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349:151–154
10. Honig LS, Tang MX, Albert S et al (2003) Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60:1707–1712
11. Iadecola C (2010) The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 120:287–296
12. Jaeger LB, Dohgu S, Hwang MC et al (2009) Testing the neurovascular hypothesis of Alzheimer's disease: LRP-1 antisense reduces blood-brain barrier clearance, increases brain levels of amyloid-beta protein, and impairs cognition. *J Alzheimers Dis* 17:553–570
13. Jellinger KA (2007) The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement* 3:40–53
14. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2012) Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 322:141–147
15. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA (2009) Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 8:61–70
16. Kopf D, Frölich L (2009) Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis* 16:677–685
17. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G (2008) Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol* 43:499–504
18. Liu H, Xing A, Wang X et al (2012) Regulation of beta-amyloid level in the brain of rats with cerebrovascular hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 33:826–842
19. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS et al (2005) Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 65:545–551
20. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J et al (2007) Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 69:1850–1858
21. Murray IV, Proza JF, Sohrabji F et al (2011) Vascular and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: a review. *Exp Biol Med* 236:772–782
22. Ostergaard L, Aamand R, Gutierrez-Jimenez E et al (2012) The capillary dysfunction hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (Epub ahead of print)
23. Owen JB, Sultana R, Aluise CD et al (2010) Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease: implications for Abeta accumulation in AD brain. *Free Radic Biol Med* 49:1798–1803
24. Park L, Anrather J, Forster C et al (2004) Abeta-induced vascular oxidative stress and attenuation of functional hyperemia in mouse somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:334–342
25. Park L, Wang G, Zhou P et al (2011) Scavenger receptor CD36 is essential for the cerebrovascular oxidative stress and neurovascular dysfunction induced by amyloid-beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5063–5068
26. Patel NS, Mathura VS, Bachmeier C et al (2010) Alzheimer's beta-amyloid peptide blocks vascular endothelial growth factor mediated signaling via direct interaction with VEGFR-2. *J Neurochem* 112:66–76
27. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W et al (2004) Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 52:1442–1448
28. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM et al (2012) Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev* 11:271–277
29. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al (1997) Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 277:813–817
30. Tyas SL, White LR, Petrovitch H et al (2003) Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 24:589–596
31. Norden AG van, Dijk EJ van, Laat KF de et al (2012) Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta* 1822:340–349
32. Yan SD, Chen X, Fu J et al (1996) RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382:685–691
33. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA et al (2012) Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* 135:3749–3756
34. Zhu X, Raina AK, Perry G et al (2004) Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol* 3:219–226
35. Zhu X, Smith MA, Honda K et al (2007) Vascular oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 257:240–246
36. Zlokovic BV (2011) Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 12:723–738