



Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
Institut für Physikalische Biologie
Sommersemester 2025

Was ist der wirkliche Wirkmechanismus von Alzheimer-Antikörpern?

What is the actual mechanism of action of Alzheimer's antibodies?

Bachelorarbeit
zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science (B.Sc.)
Im Studiengang Biologie

Vorgelegt von
Nergis Öztürk
Matrikelnummer: [REDACTED]

Erstgutachter/-in: Jun.-Prof. Dr. Wolfgang Hoyer
Zweitgutachter/-in: apl. Prof. Dr. Erdem Gültekin Tamgüney

Abgabefrist: 25.06.2025

Abstract

Morbus Alzheimer (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Form von Demenz, wobei meist ältere Menschen betroffen sind. Die Erkrankung ist durch die Fehlfaltung und Aggregation von Amyloid-beta (A β) und Tau-Proteinen gekennzeichnet. Diese lagern sich zu verschiedenen pathogenen Strukturen wie löslichen Oligomeren, Protofibrillen, Plaques und neurofibrillären Bündeln (NFTs) zusammen. Dabei fördern diese Aggregate synaptische Dysfunktion und neuronalen Zelltod. Darüber hinaus sind weitere Krankheitsmechanismen an AD beteiligt, was auf eine polykausale Pathologie hinweist.

Therapeutische Antikörper zielen darauf ab, diese pathologischen Proteinstrukturen zu neutralisieren oder zu entfernen. Frühere Fehlschläge führten zur Entwicklung verbesserter Antikörergenerationen, welche auf neuen Erkenntnissen basieren. Trotz bewiesener Plaque-Reduktion konnte jedoch bislang kein überzeugender klinischer Nutzen erzielt werden.

Diese Bachelorarbeit untersucht die wirklichen Wirkmechanismen der aktuellen Antikörper mit Fokus auf Ihre Zielstrukturen, Nebenwirkungen und Wirksamkeit. A β -Antikörper wie Aducanumab, Lecanemab und Donanemab binden bevorzugt an fibrilläre Formen oder Oligomere. Dabei werden derzeit verschiedene Wirkmechanismen, wie die Mikroglia-Aktivierung über Fc γ Rs, der Transport über die Blut-Hirn-Schranke (BBB) mittels FcRn sowie die Komplementaktivierung vorgeschlagen und diskutiert.

Wissenslücken bestehen in der spezifischen Zielbindung, insbesondere im Hinblick auf on- und off-pathway-Oligomere, der Übertragbarkeit präklinischer Tiermodelle auf den Menschen und der Langzeitwirkung. Auch Tau-Antikörper zeigen bislang nur eine eingeschränkte Wirkung, was durch die wahrscheinlich schwer erreichbaren intrazellulären Zielstrukturen definiert werden kann. Nebenwirkungen wie ARIA können dabei im Zusammenhang mit einer verstärkten Plaque-Clearance, Fc-vermittelter Phagozytose und genetischen Risikofaktoren wie APOE ϵ 4 stehen. Dabei unterstreichen die Nebenwirkungen die Relevanz einer verbesserten Antikörperentwicklung. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass die Wirkmechanismen noch unzureichend verstanden sind. Eine frühzeitige Diagnose, angepasste Therapieansätze sowie Kombinationstherapien könnten die Effizienz zukünftiger Entwicklungen steigern. Die komplizierte Pathologie machen eine vielfältige Betrachtung unerlässlich.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung.....	1
2. Morbus Alzheimer	2
2.1 Epidemiologie	2
2.1.1 Risikofaktoren	3
2.2 Mechanismen und Pathophysiologie von AD	4
2.3 Diagnose von Morbus Alzheimer	10
2.4 Aktuelle (nicht kausale) Therapie.....	14
3. Proteinaggregation bei Alzheimer	16
3.1 Allgemeine Mechanismen der Proteinaggregation	16
3.2 Aggregation von A β und Tau bei AD	18
3.2.1 Entstehung und Funktion von A β	18
3.2.2 A β -Oligomere	21
3.2.3 Amyloidfibrillen und A β -Plaques.....	22
3.2.4 Tau Struktur und Funktion	24
3.2.5 Tau-Hyperphosphorylierung	26
3.2.6 Tau Oligomere.....	27
3.2.7 Struktur und Rolle neurofibrillärer Bündel	29
4. Antikörper-basierte Therapieansätze.....	30
4.1 Antikörper als Therapeutika	30
4.1.1 Monoklonale Antikörper in der passiven Immuntherapie.....	32
4.1.2 Studienverlauf.....	33
4.2 Historie der A β -Antikörper.....	33
4.3 Überblick der A β -Antikörper.....	35
4.4 Überblick der Tau-Antikörper	37
4.5 Aktuelle Situation.....	39
4.5.1 Zulassungen	39
4.5.2 Herausforderungen in der Praxis	40
5. Mögliche Wirkmechanismen	41
5.1 Bindungseigenschaften und Zielstrukturen	41
5.2 Wirkmechanismen von AD-Antikörpern	42
5.2.1 Neutralisation toxischer A β -Spezies	42
5.2.2 Fc γ R-vermittelte Mikrogliaaktivierung und Phagozytose	43

5.2.3 Antikörperabhängige Effektorfunktion	44
5.2.4 FcRn-vermittelter Transportmechanismus über die BBB.....	45
5.2.5 Periphere Sink-Effekt	45
5.2.6 Hemmung und Auslösung von Aggregaten.....	46
5.2.7 Mechanismen bei Tau-Antikörpern	46
 5.3 Unterschiede zwischen therapeutischen A β -Antikörpern	48
5.3.1 Aducanumab	48
5.3.2 Lecanemab	51
5.3.3 Donanemab.....	54
 5.4 Unterschiede zwischen therapeutischen Tau-Antikörpern	57
5.4.1 Semorinemab.....	57
5.4.2 Bepranemab.....	58
5.4.3 Posdinemab	59
5.4.4 Etalanthug	59
5.4.5 BMS-986446.....	60
 6. Diskussion.....	61
6.1 Therapeutische Herausforderungen	61
6.2 Immunologische Mechanismen	62
6.3 Zielstrukturen und Wirkmechanismen	63
6.4 Lücken in Studien und offene Fragen	64
6.5 Zukünftige Perspektiven	66
 Literaturverzeichnis	68
Abbildungsverzeichnis	IV
Eidesstattliche Erklärung	75

Abkürzungsverzeichnis

Aβ	Amyloid-Beta
AβO	Amyloid-Beta-Oligomere
Ach	Acetylcholin (acetylcholine)
AChEIs	Acetylcholinesterase-Inhibitoren (acetylcholinesterase inhibitors)
AD	Alzheimer (Alzheimers Disease)
ADAS-Cog14/11/24	Kognitiver Subtest der Alzheimer-Erkrankungs-Skala (14Items) (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (11/14/24 items))
ADCOMS	Zusammengesetzter Score zur Bewertung des Alzheimer Verlaufs (Alzheimer's Disease Composite Score)
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Vorläuferprotein (Amyloid Precursor Protein)
BBB	Blut-Hirn-Schranke (Blood-Brain Barrier)
CAA	zerebrale Amyloid-Angiopathie (Cerebral Amyloid Angiopathy)
CDR	Komplementaritätsbestimmende Region (complementarity-determining region)
CDR-SB	CDR Summe der Einzelbewertungen (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)
CSF	Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinal fluid)
C1q	Komplementfaktor C1q (complement component 1q)
DMN	Default Mode Netzwerk (Default Mode Network)
DYKR1A	Dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (fluorodeoxyglucose- positron emission tomography)
GSK3β	Glykogensynthase-Kinase 3 Beta (Glycogen Synthase Kinase 3 beta)
Ig(G)	Immunglobulin (G)
H-Kette	Schwere Kette (Antikörper) (heavy chain)
Kryo-EM	Kryo-Elektronenmikroskopie (cryogenic electron microscopy (cryo-EM))
L-Kette	Leichte Kette (Antikörper) (light chain)
mAbs	Monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies)
MCI	leichte Kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment)
MMSE	Mini-Mental-Status-Test (Mini-Mental- State Examination)
MRT	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging (MRI))
MTBD	Mikrotubuli-Bindungsdomäne (microtubule-binding domain)
NFT	Neurofibrilläre Bündel (Neurofibrillary Tangles)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat (N-methyl-D-aspartate)
pGlu3-$\text{A}\beta$	Pyroglutamat- $\text{A}\beta$ an Position 3 ($\text{A}\beta$ pE3) (pyroglutamate-modified $\text{A}\beta$ at position 3)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie (positron emission tomography)
PHF	Gepaartes schraubenförmige Filament (paired helical filament)
PICALM	Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein
PSEN1	Presenilin-1
PSEN2	Presenilin-2

p-Tau	Phosphoryliertes Tau (phosphorylated tau)
SF	Gerades Filament (straight filament)
sorL1	Sortilin-verwandter Rezeptor 1 (Sortilin-related receptor 1)
TREM2	Aktivierender Rezeptor auf myeloiden Zellen 2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell 2)
TOMM40	Translocase Of Outer Mitochondrial Membrane 40)
t-Tau	Gesamt-Tau (total tau)

1. Einleitung

Morbus Alzheimer (AD) gehört mittlerweile mit rund 50 Millionen Betroffenen zu der häufigsten Form der Demenzerkrankungen weltweit (Agueda A. Rostango, 2022). Dabei deuten neuere Prognosen auf einen signifikanten Anstieg hin (Knopman et al., 2021). Bei AD kommt es zu Gedächtnisverlust, kognitivem Verfall und Verhaltensstörungen (Jin et al., 2024).

Viele bisherige Therapieansätze fokussierten sich primär auf die Linderung der Symptome (Passeri et al., 2022). Der Schwerpunkt verlagerte sich jedoch durch neuere Erkenntnisse auf therapeutische Antikörper, welche auf pathologischer Ebene wirken sollen (Jin et al., 2024).

In den letzteren Jahren wurden diverse Antikörper zur Behandlung von AD entwickelt und untersucht, wobei verschiedene Wirkmechanismen vorgeschlagen werden (Jin et al., 2024; Sha et al., 2025). Einige dieser Antikörper befinden noch in klinischer Untersuchung, während andere bereits zugelassen wurden (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, a; Mullard, 2024). Trotz dieser Fortschritte weist der wissenschaftliche Diskurs kontroverse Ansätze hinsichtlich der Antikörper-Wirkung auf (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den grundlegenden Fragen, wie therapeutische Antikörper bei AD tatsächlich wirken und inwieweit diese Mechanismen auf Grundlage aktueller Literatur verstanden werden. Im Mittelpunkt stehen dabei die A β -Antikörper Aducanumab, Lecanemab und Donanemab sowie die Tau-Antikörper Semorinemab, Bepranemab, Posdinemab, Etalancetug und BMS-986446.

Dabei werden nicht nur die Wirkungen auf pathogene Proteinaggregate betrachtet, sondern auch mögliche Einflussfaktoren auf Nebenwirkungen sowie die therapeutische Wirksamkeit analysiert.

Ziel ist es den aktuellen Wissensstand kritisch darzustellen, Unsicherheiten aufzuzeigen und mögliche Implikationen für zukünftige Forschung zu nennen. Dabei leistet diese Arbeit einen Beitrag zum Verständnis der Wirkmechanismen der Antikörper, um die Entwicklung sicherer und effektiver zu gestalten.

Dafür werden die pathophysiologischen Mechanismen von AD, die Proteinaggregation von A β und Tau sowie die Entwicklung der Antikörper untersucht. In Kapitel 5 werden die vorgeschlagenen Wirkmechanismen wie auch durchgeführte Studien dargestellt und anschließend in Kapitel 6 diskutiert.

2. Morbus Alzheimer

2.1 Epidemiologie

AD zählt zu den häufigsten neurodegenerativen Demenzerkrankungen (Heinrich et al., 2014). Dabei sind weltweit rund 50 Millionen Menschen von Demenz betroffen, wobei 60-80 % der Fälle auf AD zurückzuführen sind (Agueda A. Rostango, 2022). Prognosen zufolge wird die Zahl der Demenzerkrankten bis 2050 auf 113 Millionen Menschen ansteigen (Knopman et al., 2021).

Menschen mit zunächst leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI), entwickeln nicht zwangsläufig AD; lediglich etwa 15 % erkranken im weiteren Verlauf an einer Demenz, wobei rund ein Drittel dieser Fälle AD zuzuordnen ist (Alzheimer's Association, 2023).

Es wird bei AD zwischen der familiären und der sporadischen Form unterschieden (Heinrich et al., 2014). Die familiäre Form, insbesondere die autosomal-dominante AD, tritt meist vor dem 60. Lebensjahr auf, macht 1 % der Fälle aus und wird durch die Mutationen im Amyloid-Vorläuferprotein (APP), Prenselin-1 (PSEN1) oder Prenselin-2 (PSEN2) initiiert (Alzheimer's Association, 2023; Heinrich et al., 2014). Dabei erkranken die Hälfte der Menschen, welche diese Mutationen ausbilden, an AD (Bateman et al., 2010). Im Gegensatz dazu tritt die sporadische Form meist nach dem 60. Lebensjahr auf und ist auf ein Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren zurückzuführen, wobei diese mit 99 % die häufigere Form darstellt (Alzheimer's Association, 2023; Heinrich et al., 2014).

Des Weiteren ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Anzahl der AD-Erkrankten steigt (Eratne et al., 2018). Dabei liegt die Prävalenz bei über 65-Jährigen zwischen 10 % und 30 %, wobei sich die Inzidenz nach dem 60. Lebensjahr alle zehn Jahre verdoppelt, wodurch das Risiko einer Erkrankung mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt (Eratne et al., 2018).

Darüber hinaus leben neueren Schätzungen zufolge weltweit rund 416 Millionen Menschen mit AD, wobei sich viele von ihnen in einem frühen oder präklinischen Stadium befinden (Gustavsson et al., 2022).

In Industrieländern konnte ein Rückgang der AD-Erkrankten festgestellt werden, was auf verbesserte Bildungsangebote und das frühzeitige Management von Risikofaktoren zurückgeführt werden kann (vgl. Kapitel 2.2.1) (Bhattacharya and Bhattacharjee, 2024).

2.1.1 Risikofaktoren

Wie bereits in Kapitel 2.1 aufgeführt, stellt das Alter den größten Risikofaktor für AD dar (Alzheimer's Association, 2023).

Darüber hinaus konnte ermittelt werden, dass Frauen besonders häufig betroffen sind und etwa zwei Drittel der Erkrankten ausmachen (Lopez-Lee et al., 2024). Basierend auf Analysen konnte ermittelt werden, dass sie nach dem 65. Lebensjahr doppelt so häufig AD entwickeln wie Männer, was zum Teil mit einer höheren Lebenserwartung im Zusammenhang steht (Snyder et al., 2016). Gleichzeitig tragen chromosomale, hormonelle, psychosoziale sowie kulturelle Faktoren zu Unterschieden bei der Diagnose zwischen Männern und Frauen bei (Snyder et al., 2016). Ein wichtiger Faktor ist der Rückgang von Östrogen während der Menopause, der die Anfälligkeit für AD erhöht (Lopez-Lee et al., 2024). Östrogen wirkt schützend, indem es den A β -Spiegel reduziert und die mitochondriale Gesundheit unterstützt (Lopez-Lee et al., 2024). Darüber hinaus wurden Gene auf dem X-Chromosom, wie Kdm6a und IL2RG, mit der Entwicklung von AD in Verbindung gebracht, wobei die Inaktivierung eines X-Chromosoms bei Frauen eine besondere Rolle spielt (Lopez-Lee et al., 2024).

Genetische Faktoren wie das Gen APOE sind ebenfalls, wie im vorherigen Kapitel erwähnt, insbesondere bei der spät einsetzenden AD-Form, entscheidend (Alzheimer's Association, 2023; Heinrich et al., 2014). Das APOE E4-Allel erhöht dabei das Risiko für AD, speziell bei Frauen, indem es toxische Prozesse fördert und wichtige Funktionen beeinträchtigt (Heinrich et al., 2014; Lopez-Lee et al., 2024; Ngun et al., 2011). Neben APOE E4 sind weitere genetische Faktoren, wie Sortilin-related receptor 1 (SorL1), Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein (PICALM) sowie Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell 2 (TREM2) für AD relevant (Ballard et al., 2011; De Strooper and Karan, 2016). Diese Gene beeinflussen Prozesse wie die Endozytose, die synaptische Funktion und Immunantwort der Mikroglia, wodurch sie ebenfalls an der Pathogenese von AD beteiligt sind (Ballard et al., 2011; De Strooper and Karan, 2016). Faktoren wie TREM2, APOE, Alter und Bluthochdruck haben dabei Auswirkungen auf die Antikörper-Therapie, wie zum Beispiel die Entstehung von Bildgebungsanomalien in Form von Hirnödemen (ARIA-E) oder Mikroblutungen (ARIA-H-Hämmorrhagie) bei AD (Kane, 2012; Madelyn Bowman Rogers, 2023; Tiwari et al., 2019; Yue et al., 2024).

Traumatische Hirnverletzungen und subklinische Atherosklerose werden ebenfalls mit einem höheren AD-Risiko, insbesondere bei APOE E4 Trägern, in Verbindung gebracht (LoBue et al., 2016; Saeed et al., 2023).

Weitere Risikofaktoren umfassen das Rauchen sowie westliche Diäten, welche reich an gesättigten Fettsäuren und Zucker sind (Agueda A. Rostango, 2022; Alzheimer's Association, 2023). Diese Faktoren erhöhen zudem das Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erheblich, was ebenfalls zur steigenden AD-Anfälligkeit beiträgt (Agueda A. Rostango, 2022; Saeed et al., 2023).

Ergänzend dazu werden Faktoren, wie Fettleibigkeit, ein niedriger Bildungsstand sowie mangelnde soziale, körperliche und geistige Aktivität mit einem AD-Risiko assoziiert (Alzheimer's Association, 2023; Eratne et al., 2018). Ein höherer Bildungsstand steht mit einem geringeren AD-Risiko in Verbindung, da Bildung die sogenannte kognitive Reserve stärkt (Alzheimer's Association, 2023; Caamaño-Isorna et al., 2006). Diese beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, neuronale Netzwerke effizient zu nutzen, um trotz struktureller Veränderungen kognitive Funktionen weiter aufrechtzuerhalten (Alzheimer's Association, 2023).

Zudem kann ein niedriger sozioökonomischer Status das AD-Risiko erhöhen, da er mit eingeschränktem Zugang zu gesunder Ernährung und belastenden Wohnverhältnissen verbunden ist (Alzheimer's Association, 2023).

Im weiteren Verlauf werden die zugrunde liegenden Mechanismen von AD dargestellt, einschließlich ihres Zusammenhangs mit bestimmten Risikofaktoren.

2.2 Mechanismen und Pathophysiologie von AD

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Mechanismen von AD erläutert, während in den darauffolgenden Kapiteln die essenziellen Proteine erklärt werden. Neurodegeneration, Schädigung des Gehirngewebes, Entzündungen und Atrophie des Hirns sind hierbei die wesentlichen Merkmale von AD (Alzheimer's Association, 2023).

Die pathogenen Ablagerungen der Proteine A β und Tau sind für AD essenziell. Dabei entstehen extrazelluläre A β -Plaques (Abbildung 1), Oligomere und NFTs, welche die Grundlage von AD darstellen, wobei letzteres eng mit den klinischen Symptomen in Verbindung steht (Knopman et al., 2021; Todd et al., 2024). Dabei wird die Entstehung, Struktur und toxische Wirkung dieser Aggregate im weiteren Verlauf in Kapitel 3 behandelt.

AD entwickelt sich viele Jahre vor dem Einsetzen der Demenz, wodurch zwischen dem präklinischen und prodromalen Stadium unterschieden wird (De Strooper and Karran, 2016). Das präklinische Stadium beschreibt Anzeichen der Erkrankung lediglich auf pathologischer Ebene

(Porsteinsson et al., 2021). Obwohl A β - und Tau-Ablagerungen ermittelt werden, können in dieser Phase keine Symptome bei AD-Patienten:innen beobachtet werden (Porsteinsson et al., 2021). Im Gegensatz dazu tritt in der prodromalen Phase MCI auf (Vermunt et al., 2019). Anschließend folgen die Stadien der leichten Demenz bis hin zur mäßigen und schweren Demenz (Vermunt et al., 2019).

Zunächst verläuft die Pathologie auf biochemischer Ebene, bevor diese in die zelluläre Phase übergeht, in der die funktionellen Beeinträchtigungen beobachtet werden (De Strooper and Karran, 2016). In der biochemischen Phase von AD werden Fehlfaltungen sowie A β - und Tau-Anhäufungen beobachtet (De Strooper and Karran, 2016). Die anschließende Phase verläuft über zehn Jahre, in denen sich zunehmende Störungen der Immunantwort, des Lipidstoffwechsels und der Proteinverarbeitung entwickeln (De Strooper and Karran, 2016). Dies führt zu einem fortschreitenden Verlust der Hirnhomöostase und irreversiblen neuronalen Schäden (De Strooper and Karran, 2016).

Ein zentraler Mechanismus von AD ist der gestörte endosomal-lysosomale Weg, der für den Proteinabbau zuständig ist (Knopman et al., 2021; Lai et al., 2021). Bereits in den frühen Stadien von AD ist eine Vergrößerung der Rab5-assoziierten Endosomen zu beobachten, welche durch eine ausgelöste β CTF (Beta-Carboxy-Terminal Fragment), ein Produkt der APP-Spaltung, oder Rab5-Überexpression initiiert wird (Knopman et al., 2021). Dies führt zu einer verstärkten Endozytose sowie einer erhöhten Aufnahme von AMPA-Rezeptoren (Kationenkanäle), was die synaptische Plastizität beeinträchtigt und zu einer Reduktion dendritischer Dornen führt (Knopman et al., 2021; Ostendorf, o.D.).

Darüber hinaus ist die Autophagie für den Abbau von A β und weiteren toxischen Substanzen essenziell (Knopman et al., 2021). Ihre Dysfunktion, durch Anhäufung von A β , β CTF und oxidierten Substraten, beeinträchtigt lysomale Funktion und trägt zur Ausbildung neurodegenerativer Veränderung bei (Knopman et al., 2021).

Ein zentraler Faktor, welcher zur AD-Pathogenese beiträgt, ist das glykosyierte Membranprotein APP (Amyloid-Vorläuferprotein), welches proteolytisch durch bestimmte Proteasen gespalten wird (vgl. Kapitel 3.2.1) (Calsolaro and Edison, 2016).

PSEN1 und PSEN2 sind Komponenten der γ -Sekretase und spielen insbesondere bei der familiären AD eine bedeutende Rolle (vgl. Kapitel 2.2.1) (Roda et al., 2022; Scheltens et al., 2016). Mutationen in diesen Genen verstärken das A β 40/A β 42-Verhältnis sowie die Tau-Aggregation (Chen et al., 2017; Matuszyk et al., 2021; Roda et al., 2022).

Zudem fördern Mutationen in APP wie D678H (Taiwanese) oder E693G (Arktis) die A β - und Fibrillen-Bildung sowie eine stärkere Oligomerisierung (Matuszyk et al., 2021).

Unter pathologischen Bedingungen löst sich Tau von Mikrotubuli, destabilisiert dieses und führt zu einem gestörten axonalen Transport (vgl. Kapitel 3.2.4) (Arendt et al., 2016).

Das Tau-Peptid formt sich außerdem zu bestimmten Aggregatotypen (vgl. Kapitel 3.2.4), welche sich über verschiedene Hirnregionen ausbreiten (Ballard et al., 2011). Ursprünglich wurde die Tau-Pathologie als zellautonom (Wirkung beschränkt sich nur auf die Ursprungszelle) betrachtet, jedoch wurden durch neuere Studien eine prionenähnliche Ausbreitung beobachtet (De Strooper and Karran, 2016; Graw, 2021). Prionen sind fehlgefaltete proteinhaltige Partikel, die ihre pathologische Struktur auf normale Proteine übertragen können und Fehlfaltung auslösen (Flach et al., 2022). Tau-Proteine zeigen einen ähnlichen Mechanismus, indem diese über β -Faltblatt-Strukturen als Vorlage für weitere Tau-Aggregate dienen, wodurch sich die Ablagerungen ausbreiten (Flach et al., 2022).

Nach Braak und Braak beginnt die Tau-Pathologie in den transentorinale Regionen (Stadien I-II) und betrifft in den späteren Stadien (V-VI) den gesamten Neokortex (Ferrari and Sorbi, 2021). Zwar ist die Tau-Clearance bislang noch nicht vollständig verstanden, wird jedoch im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch näher erörtert (De Strooper and Karran, 2016).

Es konnte zudem beobachtet werden, dass ein Teil des freigesetzten Tau, vergleichbar mit A β , durch den glymphatischen Fluss entfernt wird (De Strooper and Karran, 2016).

Darüber hinaus spielen mitochondriale Dysfunktion sowie eine erhöhte ROS-Produktion durch A β -Oligomere (A β O) ebenfalls bedeutsame Rolle (vgl. Kapitel 3.2.2) (Twarowski and Herbet, 2023).

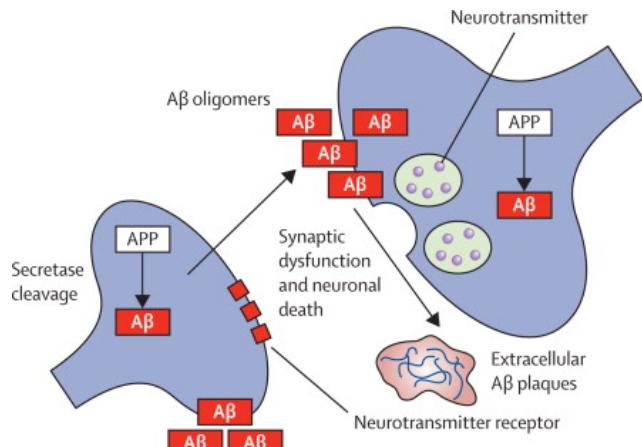


Abbildung 1: Aβ Entstehung und Ablagerung (Ballard et al., 2011)

A β entsteht durch die APP- Spaltung und sammelt sich sowohl extrazellulär, als intrazellulär als Plaques an (Ballard et al., 2011). Nach der Amyloid-Kaskaden-Hypothese wirken sich diese toxisch aus und verursachen Signalübertragungsstörungen und letztlich den Tod von Neuronen (Ballard et al., 2011)

Wie in Kapitel 2.2.1 bereits erwähnt, spielen genetische Faktoren eine wesentliche Rolle bei AD (Agueda A. Rostango, 2022). Dabei steht APOE mit seinen verschiedenen Allelen, insbesondere APOE ε4, im Zentrum der Erkrankung (Alzheimer's Association, 2023).

Neben APOE spielen weitere Gene wie SorL, PICALM, TREM2, GSK3 β (Glykogensythase-Kinase 3), DYRK1A (Dual-spezifische Tyrosin-regulierte Kinase 1A), CD33 (Cluster of Differentiation 33), TOMM40 (Translokase der äußeren mitochondrialen Membran 40) und CLU (Clusterin) eine wesentliche Rolle (Ballard et al., 2011; De Strooper and Karran, 2016; Knopman et al., 2021). Dabei führen diese zur Phosphorylierung von Tau (GSK3 β , DYRK1A), unterstützen die A β -Produktion (CLU) und interagieren mit APP (TOMM40) (Ballard et al., 2011; De Strooper and Karran, 2016; Knopman et al., 2021). SorL hat im Gegensatz zu den anderen Genen keine Auswirkung auf das Risiko, sondern steht im gesunden Zustand in Interaktion mit APOE, beeinflusst das APP-trafficking und wird mit einer reduzierten A β -Produktion verbunden, wobei diese bei AD nur in geringen Mengen vorhanden ist (De Strooper and Karran, 2016; Knopman et al., 2021).

Ergänzend zu den A β - und Tau Hypothesen wird ebenfalls die cholinerge Hypothese vorgeschlagen (Twarowski and Herbet, 2023). Dabei wird angenommen, dass ein früher Rückgang cholinriger Neuronen im Nucleus basalis von Meynert, sowie präsynaptische Veränderungen zu einer Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung (Twarowski and Herbet, 2023). Dieser cholinerge Defekt äußert sich in einer reduzierten Bindung cholinriger Rezeptoren und einer

gestörten Acetylcholin (ACh)-Übertragung (Neurotransmitter), was zusammen mit anderen pathologischen Prozessen den kognitiven Verfall beschleunigt (Twarowski and Herbet, 2023). Des Weiteren fördert die A β -Produktion oxidativen Stress, indem sie mithilfe der NADPH-Oxidase reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugt und die mitochondriale Degeneration fördert, was ebenfalls zur Pathogenese von AD beiträgt (Chen et al., 2017; Twarowski and Herbet, 2023). Dabei findet ein Gleichgewicht von freien Radikalen und Antioxidantien statt (Cleveland Clinic, o.D.). Im Gegensatz zu anderen Organen weist das Gehirn einen höheren Sauerstoffgebrauch von etwa 20 % auf, wodurch es im höheren Maße reaktiven ROS und reaktiven Stickstoffspezies (RNS) ausgesetzt wird (Twarowski and Herbet, 2023). Diese können die DNA schädigen, ungesättigte Fettsäuren peroxidieren und so 4-Hydrox-2,3-nonenal, Malondialdehyd und F2-Isoprostane entstehen lassen, wodurch Hyperphosphorylierung von Tau und Neuroinflammation begünstigt wird (Twarowski and Herbet, 2023).

Neuroinflammation beschreibt dabei die entzündliche Reaktion im Gehirn oder im Rückenmark, die durch Produktion von Zytokinen, Chemokinen, ROS und sekundären Botenstoffen ausgelöst wird (DiSabato et al., 2016).

Um das Verständnis neurodegenerativer Prozesse zu erweitern, ist es entscheidend, sich mit den Abläufen in den neuronalen Netzwerken und ihrer Aktivität auseinanderzusetzen (DiSabato et al., 2016). In diesem Zusammenhang könnte die funktionelle Aktivität des Connectoms eine wichtige Rolle spielen, indem sie die synaptische Homöostase beeinflusst und das gleichzeitige Auftreten von APP/A β und Tau bei AD erklären könnte (Knopman et al., 2021). Zudem sind Regionen mit hoher synaptischer Aktivität und entsprechend hohem ELN/Autophagie-Stress sind besonders anfällig für pathologische Veränderungen, wobei Bereiche mit bereits hoher Tau-Belastung meist eine verstärkte Tau-Akkumulation erfahren (Knopman et al., 2021).

Insgesamt stimmt das Muster der Tau-Ablagerungen räumlich mit bestimmten Konnektivitätsstrukturen überein und variiert mit dem klinischen Phänotyp (Knopman et al., 2021). Personen, die zunächst keine erhöhten A β -Werte aufweisen, allerdings im Verlauf A β -positiv werden, zeigen häufig eine gesteigerte Default Mode Network (DMN) -Konnektivität und Glukoseaufnahme (Knopman et al., 2021).

Darüber hinaus geht die vaskuläre Beteiligung an AD über den Transport von Tau hinaus und umfasst weitgehend komplexe Wechselwirkungen mit dem Gefäßsystem (De Strooper and Karran, 2016). Sowohl A β als auch Tau verursachen in Gehirnzellen einen proteopathischen,

bzw. aggregationsbedingten Stress, wodurch Zellfunktionen und Signalvermittlung beeinträchtigt, sowie Neurotoxizität ausgelöst wird (Ballard et al., 2011; De Strooper and Karran, 2016)

A β reichert sich weit verbreitet in der Großhirnrinde an, dabei erfolgt die Anhäufung von A β in einem netzwerkspezifischen Muster, welches das DMN umfasst (Knopman et al., 2021). Tauopathien hingegen treten in Netzwerken außerhalb des DMN auf, wo andere kognitive Fähigkeiten gesteuert werden (Knopman et al., 2021). Dabei kann die durch A β -Ablagerungen im DMN ausgelöste synaptische Dysfunktion zur Verstärkung der Tau-Pathologie beitragen (Knopman et al., 2021). So ist der hintere cinguläre Cortex, der früh von A β betroffen ist, eng mit dem medialen Temporallappen vernetzt und fördert dort die Tau-Akkumulation (Knopman et al., 2021).

Hypoxischer Stress durch Degeneration von Perizyten oder glatten Muskelzellen beeinträchtigt zudem die effektive A β -Clearance und steigert die Neurodegeneration (De Strooper and Karran, 2016).

Darüber hinaus können Mechanismen während des Krankheitsverlaufs verschiedene Auswirkungen entfalten (De Strooper and Karran, 2016). So fördert beispielsweise die Interaktion von A β mit dem Rezeptor für fortgeschrittene Glykationsendprodukte (RAGE) den oxidativen Stress, verstärkt die Entzündungsreaktionen der Mikroglia und agiert mit am rückwärtsgerichteten Transport von A β durch die Blut-Hirn-Schranke (BBB) an den Endothelzellen (De Strooper and Karran, 2016). Mikroglia entwickelt bei AD einen sogenannten „grundierten Phänotypen“ (Fuller et al., 2014). In diesem Zustand reagieren sie empfindlicher auf Reize und neigen zu einer verstärkten Immunantwort (Fuller et al., 2014).

Die BBB besteht hauptsächlich aus Endothelzellen, Perizyten und Astrozyten, wobei ihre gestörte Integrität mit einem kognitiven Abbau bei AD verbunden ist (Zhou et al., 2023). Insbesondere die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA), bei der sich Amyloid in den Hirngefäßen lagert, kann die BBB schädigen, die A β -Clearance beeinträchtigen und so die A β -Plaque-Bildung fördern (Zhou et al., 2023). Darüber hinaus kann Mikroglia zumal eine schützende Wirkung haben, jedoch auch für chronische Entzündungen verantwortlich sein (He et al., 2025). Indem diese durch A β aktiviert wird, entsteht über TLR- und TNF- α -vermittelte Signalwege Neuroinflammation, Apoptose, eine gestörte BBB und eine beeinträchtigte A β -Clearance (He et al., 2025). Zudem ist sie in der Lage die Tau-Hyperphosphorylierung zu fördern (He et al., 2025).

Zusammengefasst kann beobachtet werden, dass mehrere Faktoren, u.a. A β , Tau, Neuroinflammation, genetische Faktoren sowie auch oxidativer Stress zur Pathogenese von AD beitragen (De Strooper and Karra, 2016).

2.3 Diagnose von Morbus Alzheimer

Eine frühzeitige Diagnose von AD ist von großer Bedeutung, da es Patienten:innen ermöglicht, ihre Zukunft gezielter zu planen, verfügbare Therapieoptionen besser zu nutzen und neue Therapieansätze zu optimieren (Ballard et al., 2011; Dubois et al., 2023; Porsteinsson et al., 2021). Darüber hinaus könnten laut der „Alzheimer Association“ mehrere Milliarden Dollar eingespart und die Vorteile verfügbarer Behandlungen verbessert werden (Dubois et al., 2023; Porsteinsson et al., 2021).

Die klinische Diagnose basiert auf einer ausführlichen Anamnese und neuropsychologischen Tests, wie dem Mini-mental-Status-Test (MMSE) oder dem Uhrentest (Abbildung 2), welche kognitive Einschränkungen erfassen (Ballard et al., 2011; Knopman et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021). Bei der detaillierten Anamnese wird ermittelt, welche Beschwerden bestehen, wie häufig sie auftreten und in welchen Situationen sich ihr Zustand verbessert oder verschlechtert (Anne Pfitzer-Bilsing, o.D.).

Zur Differentialdiagnose zählen Laboruntersuchungen wie etwa ein Screening auf Hypothyreose, Vitamin B12-Mangel oder strukturelle Hirnläsionen wie Neoplasien und subdurale Hämatome, um reversible Ursachen auszuschließen. Ergänzend können Liquoranalysen durchgeführt werden, die charakteristische Liquor cerebrospinalis- (CSF) Biomarker, darunter reduzierte A β -42-Werte und erhöhte Tau-Konzentrationen, ermitteln (Knopman et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021; Twarowski and Herbet, 2023). Bei AD zeigen sich dabei erhöhte Gesamt-Tau (t-Tau) Werte, welche als Marker für neuronale Schädigung und Neurodegeneration gelten (Gonzalez-Ortiz et al., 2023). Phosphoryliertes Tau (p-Tau), insbesondere Threonin 181 gilt dabei als deutlich spezifischer für AD, da dieser Wert im Gegensatz zu t-tau bei anderen Erkrankungen wie der Creutzfeld-Jakob nicht erhöht ist (Bartel, 2014).

Darüber hinaus erlaubt das Verhältnis bestimmter CSF-Biomarker, wie A β 42/A β 40 eine genauere Bewertung der Pathologie in Bezug auf Amyloid, indem Schwankungen bei der A β -Produktion berücksichtigt werden (Dubois et al., 2023).

Zudem weisen A β -Oligomere als Biomarker Herausforderungen auf, wie die Notwendigkeit einer extrem hohen Sensitivität und die Unterscheidung von A β -Oligomeren und ähnlichen A β -Formen (Cline et al., 2018).

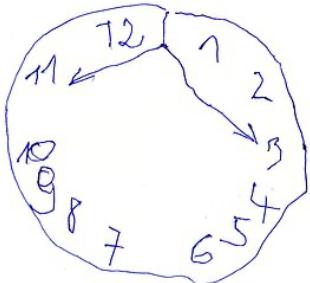


Abbildung 2: Uhrentest (Dr. Anne Pfitzer-Bilsing, o.D.)

Beispiel einer fehlerhaft gezeichneten Uhr beim Test, der zur Erkennung von AD eingesetzt wird. Hier ist deutlich zu erkennen, dass bei der Zeichnung die Zahlen, sowie die Zeiger stark verschoben sind (Dr. Anne Pfitzer-Bilsing, o.D.).

Das A/T/N System des National Institute on Aging – Alzheimer's Association dient der Klassifikation von Biomarkern zur AD-Diagnostik. Der Buchstabe A steht für den Nachweis von A β , entweder über eine Amyloid-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder über A β im CSF. T bezieht sich auch die Tau-Pathologie, die durch p-Tau im CSF oder durch Tau-PET erfasst wird. N steht für Marker der Neurodegeneration, wie sich etwa in MRT-Veränderungen (Magnetresonanztomographie) (z.B. Atrophie), einem Hypometabolismus im FDG-PET (Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) oder erhöhtem t-Tau im CSF zeigen (Cummings, 2019; Ferrari and Sorbi, 2021). A+T+N+ bezeichnet dabei eine vollständige AD-Pathologie, wobei Zwischenstufen frühere Stadien widerspiegeln (Cummings, 2019; Ferrari and Sorbi, 2021).

Durch bildgebende Verfahren wie strukturelles MRT und verschiedenen PET-Verfahren (Amyloid-PET, Tau-PET, FDG-PET) wird die Diagnose von AD unterstützt (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (Ferrari and Sorbi, 2021; Porsteinsson et al., 2021). Dabei erfasst das MRT Hirnatrophien, insbesondere am medialen Temporallappen, schließt weitere Ursachen aus und erkennt Mikroblutungen (Knopman et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021; Scheltens et al., 2021). Das FDG-PET hingegen zeigt reduzierte Glukosestoffwechsel an, hilft bei der Frühdiagnostik und ermöglicht Prognosen über das Fortschreiten der Erkrankung (Porsteinsson et al., 2021). Des Weiteren weist das Amyloid-PET A β -Ablagerungen mithilfe bestimmter Tracer wie Pittsburgh Combound B oder Florbetapir in vivo nach (Ferrari and

Sorbi, 2021; Knopman et al., 2021). Fällt der Scan positiv aus, deutet dies auf einen erhöhten A β -Spiegel hin (Ballard et al., 2011; Porsteinsson et al., 2021). Tau-PET hingegen bindet an NFTs, ist eng mit den Braak-Stadien verbunden und verdeutlicht die Ausbreitung der Tau-Pathologie (Scheltens et al., 2016).

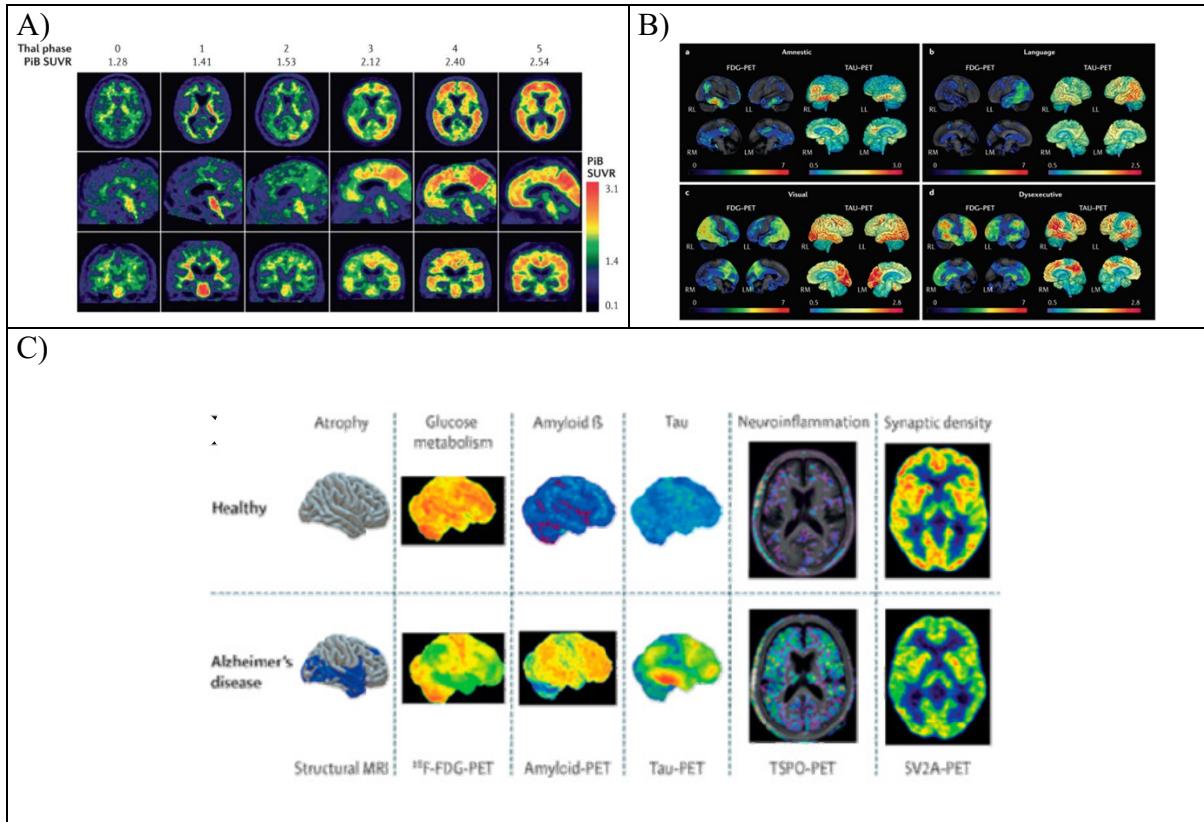


Abbildung 3: Neurobildgebende Biomarker zur Diagnose und Charakterisierung von AD (Knopman et al. 2021., Passeri et al., 2022)

Abbildung 3A: Ergebnisse von ¹¹C PiB-Scans ((¹¹C)-labeled Pittsburgh Compound-B) vor dem Tod (Knopman et al., 2021).

Die Ergebnisse stimmen mit der A β -Belastung überein (Knopman et al., 2021). Die A β -Belastung wird hierbei durch das fünfstufige Thal-Staging-System beschrieben (Knopman et al., 2021). In den PiB-Scans ist das relevante Signal besonders in den kortikalen Bereichen zu finden, während die Bindung in subkortikaler weißer Substanz und im Hirnstamm eine unspezifische Tracer-Bindung darstellt (Knopman et al., 2021).

Abbildung 3B: Tau-PET und FDG-PET-Muster bei verschiedenen AD-Symptomen bei Personen mit hohem A β -PET (Knopman et al., 2021).

Die roten Bereiche in den FDG-PET-Bildern stellen einen verstärkten Hypometabolismus dar, während die roten Bereiche beim Tau-PET-Scan auf eine höhere Tau-Tracer-Bindung hindeuten (Knopman et al., 2021). A) Zeigt reduzierten Stoffwechsel und Tau-Ablagerungen besonders in den temporalen und parietalen Hirnregionen (Knopman et al., 2021). Klinisch äußert sich diese in einem Gedächtnisverlust, der das amnestische Krankheitsbild prägt (Knopman et al., 2021). B) Hierbei kann ein asymmetrisches Muster mit einem ausgeprägten Hypometabolismus und Tau-Pathologie in der linken Hemisphäre beobachtet werden (Knopman et al., 2021). Dabei stehen Sprachstörungen im klinischen Vordergrund (Knopman et al., 2021). C) In dieser Aufnahme zeigt sich ein ausfälliges Muster von Hypometabolismus und Tau-Ablagerungen in posterioren Regionen: temporal, parietal und okzipital (Knopman et al., 2021). Symptome, welche das Sehen und visuelle Wahrnehmungen betreffen sind hierbei zu beobachten (Knopman et al., 2021). D) Hierbei ist ein Rückgang des Glukoseverbrauchs und Tau-Ablagerungen, insbesondere im Frontallappen, zusätzlich aber auch im Temporal- und Parietallappen zu beobachten (Knopman et al., 2021). Dabei wird A) als Typisch amnestische AD bezeichnet, B) als Sprachsyndrom, C) als Visuelles Syndrom und D) als Dysexekutives Syndrom bezeichnet

(Knopman et al., 2021). Die Buchstaben LL (links lateral), LM (links medial), RL (rechts lateral) und RM (rechts material) zeigen die Blickrichtung auf das Gehirn an (Knopman et al., 2021).

Abbildung 3C: Differentialdiagnose von AD mit Neurobild-Biomarkern (Passeri et al., 2022). Oben ist jeweils das Gehirn eines gesunden Menschen abgebildet. Im Vergleich dazu wird unten jeweils mittels verschiedener Biomarkern das Gehirn eines AD-Patienten gezeigt (Passeri et al., 2022). Dabei wird die Atrophie (ganz links), der Glukosemetabolismus, A β , Tau, Neuroinflammation und die synaptische Dichte (rechts) gezeigt (Passeri et al., 2022).

Bei der neuropathologischen Untersuchung des Gehirns nach dem Tod basieren die Diagnosekriterien auf CERAD (neuritische Plaques), Braak-Stadien (Verteilung der NFTs) und Thal-Phasen (Amyloid) (Ferrari and Sorbi, 2021; Montine et al., 2011). Die NIA-AA-Kriterien führen die CERAD-, Braak- und Thal-Befunde zu einem sogenannten ABC-Score zusammen, wobei sich das Ausmaß von AD bestimmen lässt (Ferrari and Sorbi, 2021).

Blutbasierte Biomarker (A β , p-Tau) zeigen zunächst eine geringere Sensitivität, doch ermöglichen modernere Methoden, wie Simoa und Massenspektrometrie mittlerweile präzisere Messungen und höhere Übereinstimmungen mit Amyloid-PET- und CSF-Werten (Dubois et al., 2023; Knopman et al., 2021; Scheltens et al., 2016). Außerdem gewinnt der blutbasierte Biomarker p-tau2017 zunehmend an Bedeutung (Lai et al., 2024).

Ein mehrstufiger diagnostischer Ansatz kombiniert klinische Untersuchungen, Biomarker-Analysen und Bildgebung (Lai et al., 2024). Dennoch stellen CSF-Biomarker und PET-Techniken zentrale diagnostische Methoden dar, wobei Blutmarker aufgrund ihrer geringeren Invasivität zunehmend an Bedeutung gewinnen (Lai et al., 2024).

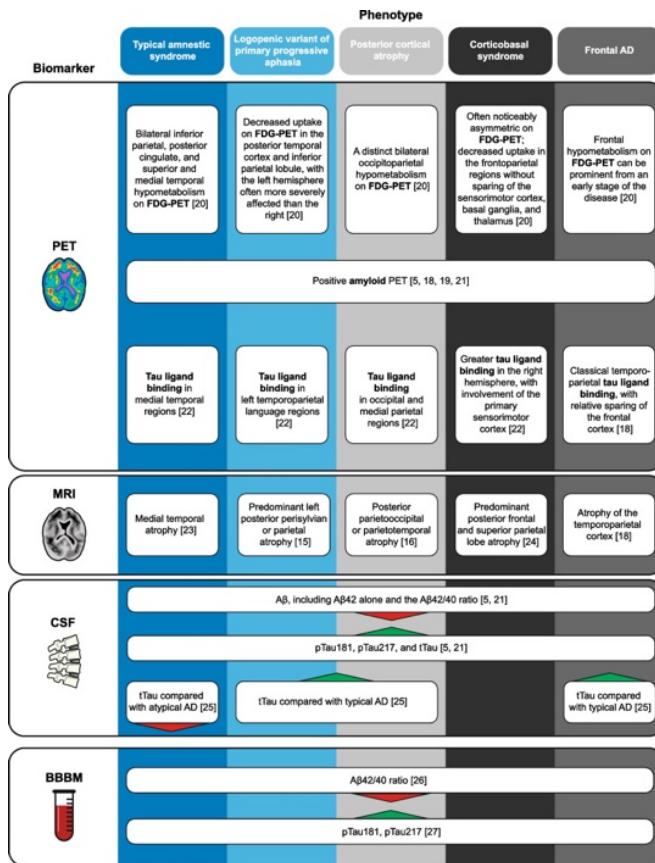


Abbildung 4: Übersicht über die Biomarker in verschiedenen klinischen Phänotypen von AD (Dubois et al., 2023).

Die Abbildung stellt Methoden wie PET, MRT, CSF-Analyse und blutbasierte Biomarker sowie vermutete Ergebnisse dar (Dubois et al., 2023). Ein reduziertes Plasma-Aβ42/40 wurde über alle Phänotypen und Stadien von AD beobachtet (Dubois et al., 2023). Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um den diagnostischen Wert im Hinblick auf unterschiedliche klinische Ausprägungen zu klären (Dubois et al., 2023).

2.4 Aktuelle (nicht kausale) Therapie

Es wurden bisher zwei Klassen von Medikamenten zugelassen, die zur Behandlung von AD-Symptomen beitragen (Breijyeh and Karaman, 2020). Dabei handelt es sich um Inhibitoren des Cholinesterase-Enzyms und um Antagonisten von N-Methyl-Aspartat (NMDA) (Breijyeh and Karaman, 2020).

Bei AD werden die Zellen, die ACh produzieren, zerstört, wodurch die cholinerge Signalübertragung durch das Gehirn reduziert wird (Breijyeh and Karaman, 2020). Durch den Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEIs) wird der Abbau von ACh verhindert, was zu einem Anstieg des Neurotransmitters führt, um somit die neuronale Informationsübertragung, sowie das Gedächtnis verbessern kann (Breijyeh and Karaman, 2020; Passeri et al., 2022; Spektrum, o.D.). Zu den AChEIs zählen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin (Breijyeh and Karaman, 2020). Studien bestätigen, dass ihre Einnahme die Symptomatik um etwa sechs Monate

verzögern kann (Knopman et al., 2021). Jedoch ergaben sich bei einer Minderheit der Betroffenen diverse Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, weicher Stuhl, Appetitlosigkeit und in selteneren Fällen Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen sowie unangenehme Träume (Knopman et al., 2021).

Durch eine übermäßige Aktivierung von NMDA-Rezeptoren steigt die Ca^{2+} -Konzentration aufgrund eines Überschusses von Glutamat an, was den Zelltod und synaptische Fehlfunktion fördert (Breijyeh and Karaman, 2020; Kabir et al., 2020). NMDA-Rezeptor-Antagonisten blockieren diesen pathologischen Kalziumeinlass und stellen die normale Funktion wieder her (Breijyeh and Karaman, 2020). Das Medikament Memantin, welches deutlich weniger Nebenwirkungen aufweist, wird ausschließlich bei mittelschwerer bis schwerer AD genutzt (Breijyeh and Karaman, 2020; Knopman et al., 2021).

Eine häufig untersuchte Kombinationstherapie, wie die Einnahme von Memantin und AChEIs, kann bessere Ergebnisse erzielen, insbesondere wenn die Therapie frühzeitig begonnen wird (Kabir et al., 2020). Beispielsweise verhindert Memantin den schädlichen intrazellulären Ca^{2+} -Einstrom, während Galantamin, zusätzlich zur Hemmung des ACh-Abbaus, durch die Aktivierung nikotinischer Rezeptoren die negativen Effekte von überschüssigem Glutamat reduziert (Kabir et al., 2020). Dadurch wirken beide Medikamente synergistisch, um Nervenzellen zu schützen (Kabir et al., 2020). Dies ist jedoch nur ein Beispiel für mögliche Kombinationstherapien, weitere Ansätze, wie etwa die Kombination von Memantin und Nitroglycerin, werden ebenfalls erforscht (Breijyeh and Karaman, 2020).

Neben diesen medikamentösen Ansätzen ist es bedeutsam, die Risikofaktoren wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und nachteilige Lebensführung zu berücksichtigen (Breijyeh and Karaman, 2020). Regelmäßige körperliche Aktivität, eine Mittelmeerdiät, intellektuelle Betätigung und ein hoher Bildungsstand können das Fortschreiten von AD verlangsamen, den Gedächtnisverlust reduzieren sowie die Gehirnkapazität und kognitive Funktionen verbessern (Breijyeh and Karaman, 2020).

Des Weiteren gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Behandlung von Depressionen und Angstzuständen zwischen AD-Patienten:innen und Personen ohne AD, sodass anticholinerge Medikamente vermieden werden (Knopman et al., 2021). Hierbei können Antidepressiva wie Citalopram eingesetzt werden (Knopman et al., 2021).

Diese symptomatischen Therapieansätze erweisen sich insbesondere im frühen Stadium von AD, noch bevor der neurodegenerative Prozess voll einsetzt, als vorteilhaft, da diese den

kognitiven Abbau verlangsamen können (Passeri et al., 2022). Ihre Wirksamkeit wird jedoch durch die BBB erschwert, wodurch eine höhere Dosierung erforderlich ist und dabei das Risiko unerwünschter Wirkungen erhöht (Passeri et al., 2022).

Seit Jahren wird zudem an weiteren Ansätzen, wie der Musiktherapie geforscht, welche die Stimmung, kognitive Funktionen und das Gedächtnis verbessern kann sowie ein Gefühl von Sozialisation vermittelt (Bleibel et al., 2023).

Neben der Musiktherapie werden zudem weitere Möglichkeiten wie psychosoziale Interventionen sowie Ergo- und Kunsttherapie zur Besserung der Lebensqualität von AD-Patienten:innen angeboten (Ingo Arzt, 2024).

Abschließend lässt sich festhalten, dass diese Therapieansätze zwar die Symptome verbessern, jedoch nicht die zugrunde liegende Krankheit verhindern (Breijyeh and Karaman, 2020). Im Gegensatz dazu zielen krankheitsmodifizierende Behandlungen, wie die Antikörper-Therapien, darauf ab, die Progression von AD gezielt zu verlangsamen und den Verlauf von AD aktiv zu verändern, indem sie mehrere pathologische Prozesse in Angriff nehmen (Breijyeh and Karaman, 2020; Peng et al., 2023).

3. Proteinaggregation bei Alzheimer

3.1 Allgemeine Mechanismen der Proteinaggregation

Proteine sind essenzielle Bausteine des Körpers und agieren bei wichtigen Funktionen wie der enzymatischen Aktivität, Signalübertragung, Genexpression und Transportprozesse (Cox et al., 2020). Nach ihrer Synthese durchlaufen Proteine einen Faltungsprozess, der entscheidend für ihre Funktion ist (Cox et al., 2020). Dieser Vorgang wird durch die Proteostase, ein spezialisiertes Qualitätskontrollsysteem, reguliert (Cox et al., 2020). Kommt es zu einem Ungleichgewicht in diesem System kann dies zu Fehlfaltung, pathologische Aggregation oder fehlerhafte Lokalisation der Proteine führen (Cox et al., 2020).

Fehlgfaltete Proteine können in Folge genetischer Mutationen oder ungünstiger Umweltbedingungen entstehen und neigen, insbesondere bei einem gestörten Abbau, zur Aggregation (Alam et al., 2017; Grune, 2014).

Die sogenannte Proteinaggregation beschreibt die unlösliche Ansammlung von Proteinen, die durch hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische sowie

kovalente Modifikationen wie Phosphorylierung oder Ubiquitinierung stabilisiert werden (Alam et al., 2017; Ban et al., 2004; Grune, 2014; Zanjani et al., 2019). Dabei kann der Prozess über verschiedene Mechanismen ablaufen, wie der reversiblen Oligomerisierung, partiellen Entfaltung bei Stress, chemischen Modifikation, nukleationsgesteuerten Polymerisation oder oberflächeninduzierten Aggregation (Philo and Arakawa, 2009). Darüber hinaus fördern oxidative und chemische Veränderungen das Wachstum dieser Aggregate (Grune, 2014).

In-vitro konnten mehrere Faktoren, darunter Konzentration, pH-Wert, Temperatur und Metallionen sowie *in vivo* die lysomale Aktivität und zelluläre Oberflächenstrukturen identifiziert werden, die die Aggregation beeinflussen (Shen et al., 2024). Metallionen wie Zn^{2+} , Cu^{2+} und Fe^{3+} fördern die Aggregation und Hyperphosphorylierung, während Fe^{2+} , Mg^{2+} und Li^{2+} schützend wirken (Iliyasu et al., 2023). Die Aggregation vieler Proteine verläuft über eine nukleationsabhängige Kinetik, wobei zunächst ein kleinerer Aggregationskern, wie ein Dimer oder Oligomer entsteht, bevor das Aggregat weiter anwächst (Wang et al., 2010). Alternativ kann diese durch eine unfolding-limitierte Kinetik gesteuert werden, wenn die Entfaltung des Proteins den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt (Wang et al., 2010).

Bei AD-Patienten:innen werden hochgeordnete Aggregatstrukturen mit einer Cross- β -Faltblattordnung beobachtet, die als Amyloide bezeichnet werden (Zhang et al., 2018). Dabei entstehen mehrere (Zwischen-) Produkte, die im Folgenden dargestellt werden (Abbildung 5) (Lee et al., 2017).

Mit zunehmendem Alter und im Verlauf neurodegenerativen Erkrankungen wie AD sind vermehrt Proteinaggregate zu beobachten, wobei insbesondere lösliche Oligomere und Protofibrillen in Bezug auf AD im Vordergrund stehen (Grune, 2014; Rambaran and Serpell, 2008).

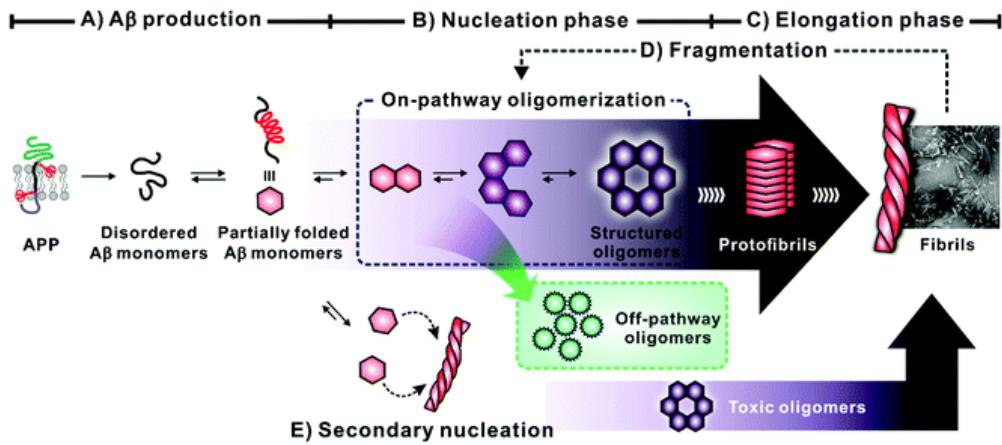


Abbildung 5: Darstellung der A_β-Produktion und Aggregation (Lee et al., 2017)

- A) A_β -Peptide entstehen durch Spaltung des APP durch β - und γ -Sekretasen (Lee et al., 2017). Zunächst werden sie in einer ungefalteten Struktur beobachtet, bis aufgrund von Umweltbedingungen und genetischen Faktoren sich teilweise gefaltete Strukturen entwickeln (Lee et al., 2017).
- B) Es bilden sich während der Oligomerisierung strukturierte Oligomere (Lee et al., 2017). Dabei können durch den off-pathway Oligomere sich unabhängig der Fibrillenbildung entwickeln, welche als besonders toxisch angesehen werden (Lee et al., 2017).
- C) Die On-pathway Oligomere stellen eine Zwischenstufe dar, welche sich in Prototibrillen oder Fibrillen umwandeln (Lee et al., 2017).
- D) Durch Fragmentierung können aus Fibrillen erneut Oligomere entstehen (Lee et al., 2017).
- E) Durch die sekundäre Keimbildung können Oligomere aufgrund der Interaktion zwischen Monomeren und bestehenden Fibrillen entstehen (Lee et al., 2017).

3.2 Aggregation von A_β und Tau bei AD

3.2.1 Entstehung und Funktion von A_β

A_β ist ein intrinsisch ungeordnetes Peptid, das sowohl im Blut als auch im Gehirn vorkommt (Bishop and Robinson, 2004; Chen et al., 2017). In wässriger Lösung zeigt es zunächst eine ungeordnete Struktur, nimmt jedoch während der Aggregation eine zunehmende β -Faltblattstruktur mit Cross- β -Mustern an, was durch den hydrophoben C- und hydrophilen N-Terminus begünstigt wird (Bernabeu-Zornoza et al., 2019; Shen et al., 2024; Chen et al., 2017; Wälti et al., 2015).

Das lösliche A_β-Monomer ist ebenfalls an physiologischen Prozessen beteiligt, wie der Synapsenfunktion, dem neuronalen Wachstum sowie Schutz vor oxidativem Stress (Bishop and Robinson, 2004; Gosztyla et al., 2018; Matuszyk et al., 2021; Shen et al., 2024).

Die Entstehung von A_β erfolgt, wie in Kapitel 2.2 hingedeutet, über zwei Spaltungswege von APP (Matuszyk et al., 2021). Im nicht-amyloidogenen Weg wird APP durch die α -Sekretase gespalten, sodass kein A_β entsteht, wohingegen im amyloidogenen Weg die Spaltung durch

die β - und γ -Sekretase erfolgt, wobei A β 40 und A β 42 produziert wird (Knopman et al., 2021; Matuszyk et al., 2021).

Dabei unterscheiden sich beide Isoformen durch zwei hydrophobe Aminosäuren am C-Terminus (Lee et al., 2017; Matuszyk et al., 2021). A β 42 ist instabiler und aggregationsanfälliger, stellt den Hauptbestandteil der Amyloid-Plaques dar und steigt stärker an, wohingegen A β 40 zwar neurotoxische Eigenschaften besitzt, jedoch eine geringere Aggregationsneigung aufweist (Bernabeu-Zornoza et al., 2019; Chen et al., 2017; Matuszyk et al., 2021). Unter pathologischen Bedingungen liegt ein Ungleichgewicht beider Isoformen vor, wodurch die Aggregation gefördert wird (Bernabeu-Zornoza et al., 2019).

Besonders toxisch gelten zudem N-Terminal verkürzte, pyroglutamierte A β -Varianten, wie beispielweise pGlu3-A β (A β pE3) (Barrera-Ocampo, 2024; Cline et al., 2018). Diese pyroglutamierte Variante von A β stellt eine stabile und toxische Form dar und ist bereits im frühen Stadium von AD nachweisbar (Barrera-Ocampo, 2024). Darüber hinaus weist sie eine hohe Abbauresistenz auf und sammelt sich im Hippocampus sowie im Kortex an (Barrera-Ocampo, 2024).

Die A β -Aggregation beginnt mit der Bildung kleiner Oligomere (Dimere, Trimere und Tetramere), die sich im weiteren Verlauf zu größeren Strukturen (Hexameren, Nonameren und Dodecameren) entwickeln. Diese Oligomere gehen schließlich in Prototibrillen und reife Fibrillen über (Chen et al., 2017). Der Aggregationsprozess setzt mit einer langsamen primären Keimbildung aus Monomeren ein und wird anschließend durch eine sekundäre Keimbildung an bereits gebildeten Fibrillen beschleunigt (Matuszyk et al., 2021; Niu et al., 2024). Auf diese Weise entstehen toxische Oligomere, Prototibrillen sowie ausgereifte Fibrillen (Abbildung 5) (Matuszyk et al., 2021; Niu et al., 2024).

Ein wesentlicher Faktor ist APOE, das an mehreren Prozessen, darunter A β -Aggregation, Clearance und Transport beteiligt ist. Das APOE ϵ 4 Allel fördert die Plaquebildung, beeinträchtigt die Clearance und BBB, während ϵ 2 protektive Effekte zeigt (Bhattacharya and Bhattacharjee, 2024; Chen et al., 2017; Heinrich et al., 2014; Scheltens et al., 2021; Zhou et al., 2023). Darüber hinaus begünstigt APOE ϵ 4 für eine Verlagerung von A β bis an die Gefäßwände, wodurch CAA gefördert und Mikroglia in einen proinflammatorischen Zustand versetzt wird (Besin et al., 2025).

Die Entfernung von A β erfolgt über Astrozyten und Mikroglia, über Enzyme wie Neprilysin und insulinabbauende Enzyme, sowie über das glymphatische System und das periphere Immunsystem (Cline et al., 2018; Huang et al., 2025; Jha et al., 2015).

Bei AD ist ein Ungleichgewicht hinsichtlich der Produktion und Clearance von A β zu beobachten, wobei besonders bei der spät einsetzenden AD-Form eine gestörte Clearance und gleichbleibende Produktion festgestellt wird (Huang et al., 2025).

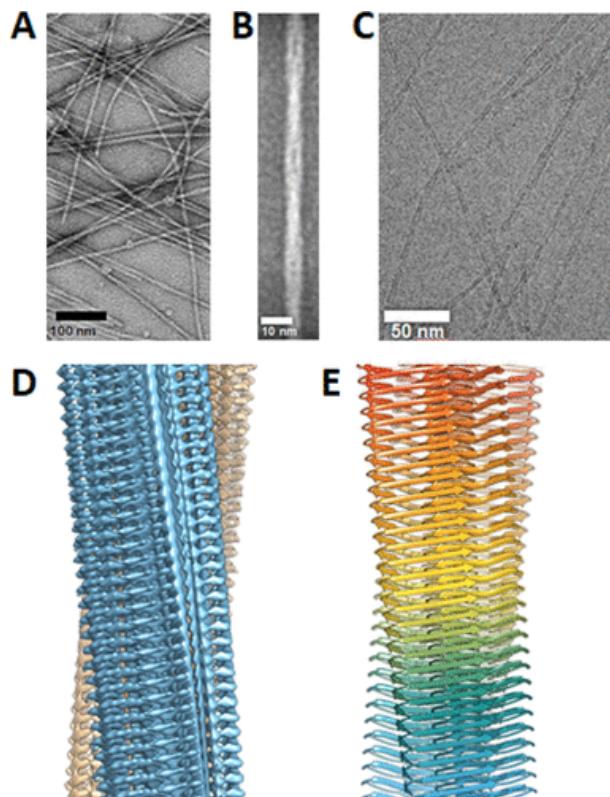


Abbildung 6: A β 42-Fibrillen mittels Elektronenmikroskope (Willbold et al., 2021)

- A) In der negativen Fleckenelektronenmikroskopie erscheinen die Amyloidfibrillen als lange, kontrastreiche Strukturen (Willbold et al., 2021).
- B) Werden viele solcher Fibrillen gemeinsam betrachtet, sind Verdrehungen zu beobachten (Willbold et al., 2021).
- C) Fibrillen, die in einer dünnen Eisschicht eingeschlossen sind, wurden mittels Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) sichtbar gemacht (Willbold et al., 2021).
- D) Dichtekarte, welche Cross- β -Struktur aufzeigen (Willbold et al., 2021).
- E) Zu D) das zugehörige Atommodell (Willbold et al., 2021).

3.2.2 A β -Oligomere

A β Os sind (Zwischen-) Produkte der Aggregation und gelten als die toxischste Form von A β für AD (Cline et al., 2018; Zhang et al., 2018). Sie sind lösliche, neurotoxische Aggregate mit dreidimensionaler Struktur, die sich im gesamten Gehirn ausbreiten, an Zellmembranen haften, neuronale Signalübertragung beeinträchtigen und Apoptose auslösen (Cline et al., 2018; Shen et al., 2024). Dabei ist ihre Toxizität mit ihrem Aggregationszustand sowie ihrer Löslichkeit verknüpft (Bernabeu-Zornoza et al., 2019).

Darüber hinaus wird zwischen zwei Typen von A β Os unterschieden. Typ-1 A β Os (off-pathway) weisen ein hohes Molekulargewicht (>50 kDa) auf, verursachen oxidativen Stress, fördern synaptische Dysfunktion und entstehen unabhängig der Fibrillenbildung (Cline et al., 2018; Hasecke et al., 2020). Typ-2 A β Os (on-pathway) (<50 kDa) hingegen sind mit Amyloid-Plaques verknüpft und zeigen eine geringe toxische Wirkung. (Cline et al., 2018; Hasecke et al., 2020). On-pathway Oligomere gelten als Zwischenstufe der Fibrillenbildung, wohingegen off-pathway Oligomere diesen Prozess hemmen, da diese um die Bindung freier Monomere konkurrieren und so deren Verfügbarkeit für die Fibrillennukleation reduzieren (Muschol and Hoyer, 2023).

Die Entstehung von A β Os wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, darunter A β -Konzentration, pH-Wert und Temperatur (Shen et al., 2024). Dabei konnte gezeigt werden, dass ab einer bestimmten Konzentration (~1,5 μ M) sich A β Os bilden können, sofern der pH-Wert neutral bleibt, während ein saurer pH-Wert die Aggregation zusätzlich beschleunigt (Schützmann et al., 2021).

A β Os entfalten ihre neurotoxische Wirkung, indem sie mit Zellmembranen interagieren, dort Poren bilden und einen verstärkten Ca²⁺-Einstrom auslösen, wobei Cholesterin diesen Prozess entweder fördert oder protektiv wirkt (Cline et al., 2018). Spezifische Varianten von A β Os wie das SDS-stabile Dodecamer A β 56 verstärken zusätzlich NMDA-Rezeptor-vermittelte Ca²⁺-Signale und begünstigen die Entstehung der Tau-Pathologie (Cline et al., 2018; Haass and Selkoe, 2007). Darüber hinaus binden A β Os an Zelloberflächenrezeptoren wie PrPc, NKA α 3, mGluR5, NMDARs und Frizzled-Rezeptoren (Cline et al., 2018; Schützmann et al., 2021). Diese Interaktionen aktivieren Signalwege, darunter den mGluR5-Fyn-Tau-Weg, fördern die Tau-Fehlverlagerung, Tau-Phosphorylierung, Störungen der Mikrotubuli und neuronale Dysfunktion (Cline et al., 2018; Schützmann et al., 2021).

$\text{A}\beta$ Os beeinträchtigen auch die mitochondriale Dynamik, indem sie Fusion und Spaltung stören, was letztlich zu einer gestörten mitochondrialen Dysfunktion führt (Cline et al., 2018). Zusätzlich beeinflussen sie die ATPase-Aktivität durch Bindung an α_3 -Untereinheit der Natrium-Kalium-ATPase (NKA α_3), erhöhen Intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentrationen und fördern die Freisetzung von Cytochrom C aus BAK-Poren, was den apoptotischen Zelltod initiiert (Cline et al., 2018).

Darüber hinaus tragen $\text{A}\beta$ Os zur vermehrten Produktion von ROS bei und lösen entzündliche Reaktionen durch Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten aus (Cline et al., 2018; Schützmann et al., 2021). Insbesondere Astrozyten können schützende Faktoren wie Insulin und IGF-1 freisetzen, jedoch auch neurodegenerative Prozesse verstärken, indem sie $\text{A}\beta_{42}$, Stickstoffmonoxid (NO) und VEGF-A (Gefäßendothelzell-Wachstumsfaktor A) ausschüttten (Cline et al., 2018).

Im endosomal-lysomalen System aggregieren zudem bereits aufgenommene $\text{A}\beta$ Os weiter, was die zelluläre Schädigung weiter verstärkt (Cline et al., 2018; Schützmann et al., 2021). Darüber hinaus fördert eine eingeschränkte Clearance fördert die prionenartige Ausbreitung (Cline et al., 2018).

Mittels Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass die Existenz von $\text{A}\beta$ Os ausreichend für die Beeinträchtigung neuronaler Funktionen ist (Cline et al., 2018). Dies wird besonders durch Mutationen wie Osaka oder Arctic-Mutation bestätigt, welche eine verstärkte Oligomerisierung hervorrufen, ohne dass eine starke Plaquebildung vorhanden ist (Cline et al., 2018; Tolar et al., 2021).

3.2.3 Amyloidfibrillen und $\text{A}\beta$ -Plaques

Die Aggregation von $\text{A}\beta$ gilt als ein zentraler Mechanismus der senilen Plaquebildung und wird durch eine gestörte Proteininhomöostase sowie fehlgefaltete Proteine ausgelöst (Shen et al., 2024). Amyloidfibrillen bestehen aus löslichen Proteinen, die sich zu unlöslichen Fasern zusammensetzen, deren Abbau erschwert ist (Rambaran and Serpell, 2008).

Die Struktur der Amyloidfibrillen setzt sich aus parallel zur Faserachse stehende Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den β -Blättern und dazu senkrecht verlaufende β -Strängen zusammen (*Abbildung 6*) (Rambaran and Serpell, 2008). Diese Fibrillen bestehen aus

umeinandergedrehten, nicht verzweigten Protofilamenten, deren Anzahl je nach Fibrille variieren kann (Rambaran and Serpell, 2008).

Die Verlängerung erfolgt bevorzugt an bereits bestehenden Fibrillen, da deren Oberfläche die Umwandlung monomerer Vorstufen begünstigt (Hasecke et al., 2020; Niu et al., 2024).

In vitro-Studien zeigten zudem, dass fibrilläres A β mit Membranproteinen wie APP interagiert und neurotoxische Wirkungen entfaltet (Bernabeu-Zornoza et al., 2019). Darüber hinaus aktiviert es Mikroglia und setzt proinflammatorische Zytokine frei, wodurch wiederum neurodegenerative Schäden entstehen (Bernabeu-Zornoza et al., 2019). Es wurde außerdem festgestellt, dass die A β -Fibrillen die Neurogenese stören, indem sie die Differenzierung neuronaler Stammzellen bevorzugt in Richtung der Gliazellen lenken (Bernabeu-Zornoza et al., 2019).

Des Weiteren können Protofibrillen und Fibrillen durch Fragmentierung toxische Oligomere freisetzen und als Reservoir für weitere Aggregation dienen (Shen et al., 2024). Sie stellen die zentralen Bestandteile von A β -Plaques dar, die aus aggregierten nicht-fibrillären, fibrillären oder oligomeren A β -Formen bestehen (Chen et al., 2017; Gallardo and Holtzman, 2019; Shen et al., 2024). Außerdem wird vermutet, dass A β -Proteofibrillen ebenfalls als die toxischste Form bei AD gelten (Van Dyck et al., 2022). Diese löslichen Aggregate wirken neurotoxisch, indem sie elektrophysiologische Prozesse stören, welche für die Gedächtnisfunktion essenziell sind (Chowdhury and Chowdhury, 2023)

A β -Plaques treten in unterschiedlichen Ausprägungen auf, darunter diffuse, neuritische, nicht-kernige sowie kompakte Plaques (Abbildung 7) (Almeida et al., 2025).

Die Bildung dieser sogenannten senilen Plaques erfolgt extrazellulär, wobei Synapsen geschädigt werden und neuronale Dysfunktion hervorgerufen wird (Heinrich et al., 2014; Knopman et al., 2021). Darüber hinaus verstärken Plaques Entzündungsreaktionen an der BBB, erhöhen deren Durchlässigkeit und lösen Dysfunktion aus (De Strooper and Karran, 2016).

Zudem bilden A β -positive autophagische Vakuolen blütenartige perikaryale Rosetten in unbeschädigten Zellen und fördern die Plaquebildung (Shen et al., 2024).

Durch Studien konnte ermittelt werden, dass Amyloid-Plaques zwar im Krankheitsverlauf steigen, jedoch nicht mit dem klinischen Verlauf übereinstimmen (Tolar et al., 2021). Gleichzeitig deuten Untersuchungen darauf hin, dass insbesondere die Präsenz von Plaques mit einem Verlust an Synapsen und Neuronen assoziiert ist (Chen et al., 2017).

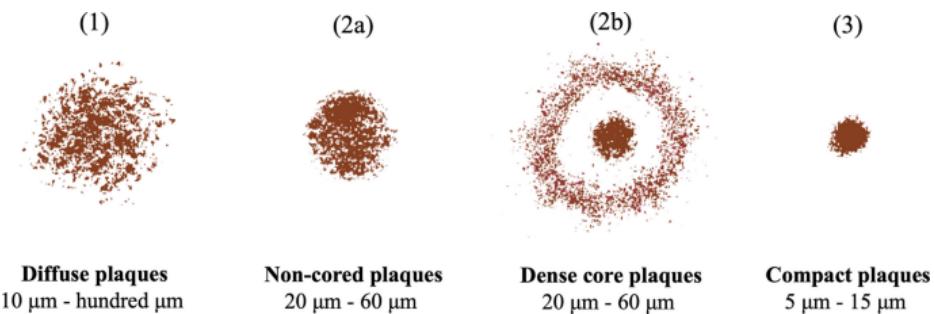


Abbildung 7: Unterschiedliche Formen von A β -Plaques (Almeida et al., 2025)

In dieser Abbildung werden unterschiedliche Typen von A β -Plaques aus AD-Gehirnen dargestellt (Almeida et al., 2025). Dabei sind Unterschiede in Ihrer Form und Größe zu beobachten (Almeida et al., 2025). 1) Diffuse Plaques zeigen eine unstrukturierte Verteilung von A β und weisen eine Größe von 10 µm bis mehrere hundert µm auf (Almeida et al., 2025). Sie treten in der frühen Phase von AD auf und zeigen keine besonders toxische Wirkung (Almeida et al., 2025). Außerdem bestehen diese überwiegend aus A β 42 (Almeida et al., 2025). 2a) Nicht kernige Plaques besitzen eine dichtere Struktur und weisen einen Durchmesser von 20 µm bis 60 µm auf (Almeida et al., 2025). Diese werden überwiegend bei älteren AD-Patienten beobachtet (Almeida et al., 2025). 2b) Bei den dichten Kern Plaques ist ein zentraler Kern zu beobachten und drumherum weiteres A β (insbesondere A β 42) (Almeida et al., 2025). Diese werden stark mit der AD-Pathologie verknüpft 3) Kompakte Plaques wirken kleiner und bestehen überwiegend aus A β 40 (5 µm bis 15 µm) (Almeida et al., 2025).

3.2.4 Tau Struktur und Funktion

Neben A β spielt auch Tau eine zentrale Rolle in der Pathogenese von AD und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen (Rawat et al., 2022; Sinsky et al., 2021). Es handelt sich bei dabei um ein intrinsisch ungeordnetes Protein ohne tertiäre Struktur, dass zur Familie der Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAP) gehört und wichtige Funktionen im neuronalen System übernimmt (Jouanne et al., 2017; Naseri et al., 2019; Zhang et al., 2024).

Tau entsteht durch Kodierung des MAPT-Gens auf Chromosom 17 (Naseri et al., 2019). Durch alternatives Spleißen der Exons 2, 3 und 10 werden sechs Isoformen erzeugt, die sich in ihrer Anzahl der Mikrotubuli-Bindungsdomäne (MTBD) (3R- oder 4R-Tau) unterscheiden (Abbildung 8) (Arendt et al., 2016; Naseri et al., 2019; Zheng et al., 20024). Dabei wird ein Ungleichgewicht von 3R- und 4R-Tau mit AD und weiteren Tauopathien assoziiert (Naseri et al., 2019). Strukturell lässt sich Tau in die Hauptdomänen N-terminale Projektionsregion, prolinreiche Region, MTBD und C-Terminale Region unterteilen (Abbildung 8) (Naseri et al., 2019).

In gesunden Gehirnen liegt es überwiegend in Axonen vor, wo es als diffundierendes Molekül oder in Form kohäsiver Hüllen Mikrotubuli stabilisiert, den axonalen Transport reguliert sowie die Interaktion mit Transportproteinen wie Kinesin und Dynein beeinflusst (Arendt et al., 2016; Zhang et al., 2024). Im nativen Zustand nimmt Tau eine „Paper-clip“-Konformation ein, wobei der N- und C-Terminus nahe der MTBD liegen (Zheng et al., 2024). Dabei verhindert die

Interaktion mit dem C-Terminus die Aggregation (Zheng et al., 2024). Fällt diese Interaktion weg, nähert sich der äußerste N-Terminus der R3-Region und initiiert dadurch die Aggregation (Zheng et al., 2024).

Ein Abschnitt der MTBD, welches das sogenannte HVPGG-Epitop besitzt, steht mit Tau-Ablagerungen im Zusammenhang und stellt einen dominanten Bestandteil von NFTs dar (Alzforum, o.A., o.D., a). Neben seiner strukturellen Funktion beeinflusst Tau die synaptische Plastizität, das dendritische Zytoskelett sowie die neuronale Signalübertragung (Arendt et al., 2016; Sinsky et al., 2021).

Unter pathologischen Bedingungen wird Tau in der Postsynapse umverteilt, interagiert dort mit Rezeptorkomponenten und beeinträchtigt sowohl NMDA- als auch AMPA-Rezeptoren, was zur synaptischen Dysfunktion beiträgt (Naseri et al., 2019). Darüber hinaus stören Tau Aggregate die mitochondriale Funktion, beeinträchtigen die Kalziumhomöostase und ATP-Produktion und stehen mit chronischer Neuroinflammation sowie einer gestörten BBB in Zusammenhang (Gao et al., 2018; Rawat et al., 2022).

Die Aggregation von Tau verläuft ebenfalls stufenweise beginnend mit Monomeren bis hin zur Ausbildung von Fibrillen (Zheng et al., 2024). In der frühen Phase bilden sich lösliche Prä-Tangles, beginnend im Locus coeruleus, die sich im weiteren Verlauf bis in die entorhinalen Rinde ausbreiten (Zhang et al., 2024).

Posttranskriptionale Modifikationen wie Hyperphosphorylierung (zentraler Mechanismus), Acetylierung, Ubiquitinierung, SUMOylierung, Nitrierung, Glykolisierung und proteolytische Spaltungen (z. B. durch Caspase-3) gelten dabei als Hauptauslöser der Tau-Aggregation (Jouanne et al., 2017; Rawat et al., 2022; Roda et al., 2022). Die Acetylierung verringert die Löslichkeit von Tau und begünstigt die Aggregation, während SUMOylierung sowohl die Hyperphosphorylierung verstärkt als auch den Tau-Abbau über das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) hemmt (Rawat et al., 2022). Tau wird normalerweise durch das Ubiquitin-Proteasom- und Autophagie-Lysosomen-System abgebaut, wobei eine gestörte Funktion dieser Mechanismen zur weiteren Akkumulation beiträgt (Gao et al., 2018).

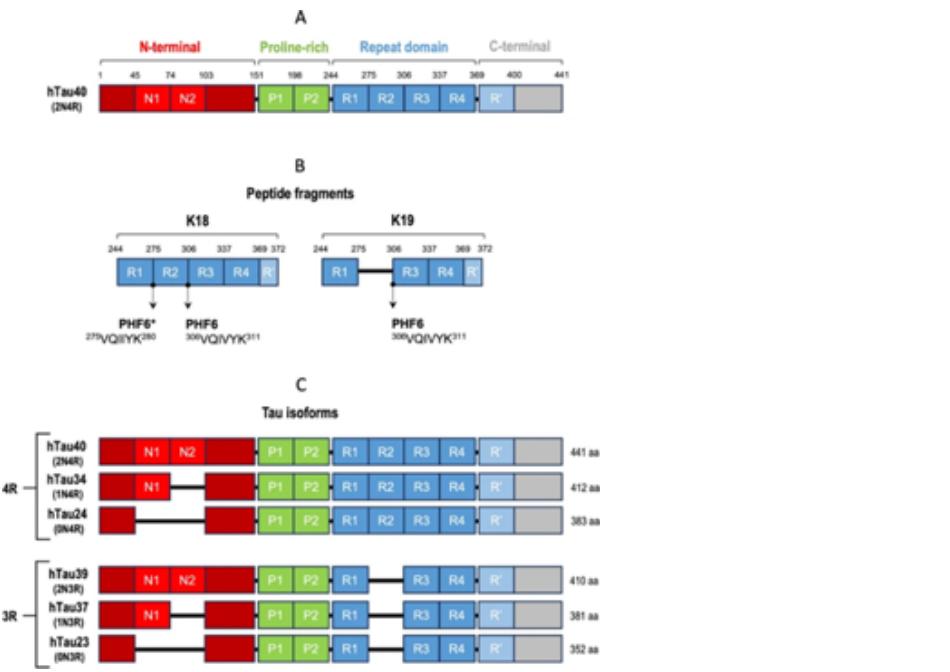


Abbildung 8: Aufbau und Isoformen des Tau-Proteins (Almeida et al., 2025)

Das Tau-Protein weist vier Hauptdomänen auf: die N-terminale Domäne (rot), die Prolinreiche Domäne (grün), die Mikrotubulidomäne (Wiederholungsdomänen) (blau) und die C-terminale Region (hellblau, grau) (Almeida et al., 2025). B) Bei Untersuchungen werden bestimmte Abschnitte des Tau-protein verwendet (Almeida et al., 2025). Das Fragment K18 enthält die vier Mikrotubuli-Bindungsbereiche R1 bis R4 wohingegen K19 nur die Bereiche R1, R3 und R4 besitzt, Die Sequenzen PF6 und PHF6* tragen dabei stark zur Bildung der β -Faltblattstruktur bei (Almeida et al., 2025). C) Durch das alternative Spleißen der Regionen N1, N2 und R2 werden die sechs Isoformen mit einer Länge von 352 bis 441 Aminosäuren ausgebildet. Dabei stellt hTau40 mit 441 Aminosäuren die längste Isoform dar und besitzt alle Regionen (Almeida et al., 2025).

3.2.5 Tau-Hyperphosphorylierung

Tau besitzt bis zu 85 potenzielle Phosphorylierungsstellen, was zu einer großen Variabilität in den Phosphorylierungsmustern führt und somit Heterogenität verursacht (Zhang et al., 2024). Die Physiologische Phosphorylierung stabilisiert Mikrotubuli und ist essenziell für den axonalen Transport, wobei dieser bei AD stark erhöht ist (Arendt et al., 2016).

Hyperphosphorylierung wird durch gestörte Glukoseverwertung, oxidativen Stress und post-transkriptionale Modifikationen, wie Acetylierung, Ubiquitinierung und SUMOylierung gefördert, wobei letzteres ebenfalls den Abbau von Tau hemmt (Rawat et al., 2022). Zudem wird aggregiertes Tau an vielen Serin- und Threoninresten hyperphosphoryliert, wodurch hydrophile und negativ geladene Gruppen eingefügt werden, wobei sich die elektrische Ladungsverteilung verändert (Rawat et al., 2022; Zheng et al., 2024). Aufgrund der elektrostatischen Abstoßung von den negativ geladenen Mikrotubuli kommt es zu deren Depolymerisation und Destabilisierung, was die Aggregation weiter fördert und zum neuronale Zelltod führt (Arendt

et al., 2016; Iliyasu et al., 2023; Zhang et al., 2024). Als Folge der Ablösung von Mikrotubuli wandert Tau aus den Axonen in das somatodendritische Kompartiment (Rawat et al., 2022). Des Weiteren beeinträchtigt die Tau-Phosphorylierung die synaptische Plastizität durch Störungen im PSD-95-Fyn-NMDA-Rezeptorkomplex und führt zur Reduzierung der Vesikelfreisetzung sowie zu veränderter Endozytose (Arendt et al., 2016). Hyperphosphoryliertes Tau interagiert zudem mit synaptischen Vesikeln, insbesondere Synaptogyrin-3, was die Freisetzung von Neurotransmittern hemmt und die neuronale Signalübertragung stört (Naseri et al., 2019).

Darüber hinaus wird die mitochondriale Funktion und die Kalziumhomöostase beeinträchtigt sowie oxidativer Stress durch Interaktion mit Zellmembranen, DNA und Peroxisomen erzeugt (Gao et al., 2018; Rawat et al., 2022). Zusätzlich wird p-Tau mit einem reduzierten Stoffwechsel in Verbindung gebracht (Rawat et al., 2022; Zheng et al., 2024).

Ein Ungleichgewicht zwischen Phosphorylierung und Dephosphorylierung gilt dabei als zentraler Faktor der Tau-Pathologie (Arendt et al., 2016).

Dabei wirkt die O-GlcNAcylierung präventiv gegen Tau-vermittelte Krankheiten, während eine verminderte Aktivität von Phosphatasen wie PP2A (Proteinphosphatase 2A) die Hyperphosphorylierung fördert (Rawat et al., 2022; Zheng et al., 2024). Dabei konnte bei AD festgestellt werden, dass die Aktivität von PP2A um 50 % zurückgegangen ist.

Die durch Entzündungen aktivierte GSK-3 β und die cyclin-abhängige Kinase 5 (CDK5) sowie die Inaktivierung von PP2A, fördern ebenfalls die Hyperphosphorylierung (Iliyasu et al., 2023; Zheng et al., 2024).

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Phosphorylierung von Tau durch A β , α -Synuclein und Lysozomen gefördert wird (Cline et al., 2018).

3.2.6 Tau Oligomere

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der AD-Entwicklung ist die Internalisierung extrazellulärer Tau-Oligomere durch neurogliale Zellen (Chinnathambi et al., 2025).

Nachdem Oligomere neuronale Dysfunktion ausgelöst haben, werden sie in den extrazellulären Raum abgegeben (Chinnathambi et al., 2025). Können diese nicht abgebaut werden, verschlimmern sie Entzündungen, verstärken die Pathologie und sorgen für eine sich schneller entwickelnde Neurodegeneration (Chinnathambi et al., 2025).

Die toxischen Tau-Oligomere entstehen in neuronalen Zellen und entfalten ihre toxische Wirkung, indem sie zelluläre Funktionen stören (Chinnathambi et al., 2025). Unter anderem führen sie zur nuklearen Invagination, einer Einstülpung der Zellkernhülle, beeinträchtigen die synaptische und mitochondriale Funktion, aktivieren apoptotische Signalwege und verursachen eine Hochregulation von Genen der MTBD (Chinnathambi et al., 2025; Cornelison et al., 2019; Inga Haas et al., 2024). Diese Mechanismen führen letztendlich zur Neurodegeneration (Chinnathambi et al., 2025; Cornelison et al., 2019; Inga Haas et al., 2024).

Die Aufnahme von Tau erfolgt unter anderem durch Astrozyten, über Heparansulfat-Proteoglykane (HSPGs) oder den LDL-Rezeptor-verwandten Protein 1 (LRP1), sowie durch Mikroglia über den TREM2 (Chinnathambi et al., 2025).

Tau-Oligomere konnten mittels Transmissionselektronenmikroskopie beobachtet werden und wiesen dabei granularartige Strukturen mit einem Durchmesser von etwa 20 nm auf (Zheng et al., 2024). In anderen Untersuchungen konnte ein Durchmesser von 4-8 nm großen Trimeren identifiziert werden, was auf die Verwendung unterschiedlicher Antikörper zurückzuführen sein könnte (Zheng et al., 2024).

Zudem weisen diese Oligomere zunächst eine kugelförmige, flexible Struktur auf, welche sich im Laufe der Aggregation zu β -Faltblatt-reichen Strukturen umwandelt (Zheng et al., 2024). Dabei entstehen gestapelte β -Faltblatt-Strukturen, die sich zu unlöslichen, gepaarten schraubenförmigen Filamenten (PHFs) aggregieren und sich schließlich zu neurofibrillären Tangles (NFTs) zusammenschließen (Abbildung 9) (Zheng et al., 2024).

In Gehirnen von AD-Patienten:innen treten die Oligomere in erhöhten Mengen auf und bestehen aus hyperphosphoryliertem oder pathologisch verkürzten Tau-Molekülen und werden von Antikörpern wie Alz-50 und T22 erkannt (Zheng et al., 2024). Dabei fungieren sie als Zwischenstufen während der Aggregation und fördern weitere strukturelle Konformationsänderungen von Tau (Zheng et al., 2024).

Außerdem gelten Tau-Oligomere ebenfalls als besonders schädlich, da diese die neuronale Funktion stören, synaptische Signalübertragung beeinträchtigen und die Neurodegeneration unterstützen (Jouanne et al., 2017).

Durch Untersuchungen konnten zudem bei Oligomeren und Protofibrillen die N-terminale Verkürzung beobachtet werden (Zheng et al., 2024). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass A β -Oligomere die Ablagerung von Tau-Oligomeren fördern (Zheng et al., 2024).

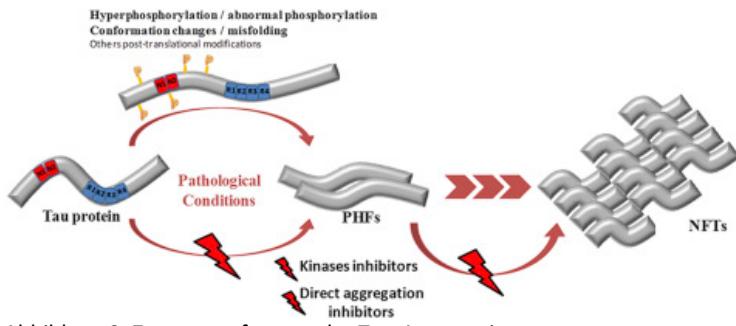


Abbildung 9: Zusammenfassung der Tau-Aggregation (Jouanne et al., 2017)

Diese Abbildung zeigt eine Zusammenfassung der Tau-Pathologie. Zu erkennen ist das Tau Protein (links), welche hyperphosphoryliert (oben) und anschließend sich zu PHFs aggregiert und anschließend in NFTs (rechts) zu beobachten sind (Jouanne et al., 2017). Jedoch können die Tau-Proteine auch durch Kinase Inhibitoren oder direkte Aggregation sich zu PHFs umstrukturieren (Jouanne et al., 2017).

3.2.7 Struktur und Rolle neurofibrillärer Bündel

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erläutert, stellen NFTs zentrale Merkmale von AD dar und stehen eng mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung (Arendt et al., 2016; Todd et al., 2024). Sie entstehen als Folge der Hyperphosphorylierung von Tau und bestehen aus PHFs und geraden Filamenten (SFs) (Abbildung 10) (Calsolaro and Edison, 2016; Fitzpatrick et al., 2017; Zhang et al., 2024). Obwohl beide Strukturen eine unterschiedliche Morphologie aufweisen, werden fast identische Kernstrukturen beobachtet (Zhang et al., 2024).

Durch die Verbindung beider Filament-Typen wird Mikrotubuli gestört, der axonale Transport beeinträchtigt, synaptische Dysfunktion ausgelöst, neuronaler Verlust verursacht sowie die neuronale Plastizität beeinträchtigt (Zhang et al., 2024).

Strukturell konnten identische C-förmige Protofilamente beobachtet werden, wobei sich der Kern über die Aminosäuren G304-E380 erstreckt und eine Kreuz-β-Struktur bildet (Todd et al., 2024). Die Amino- und Carboxy-terminalen Regionen bleiben dabei ungeordnet und bilden stattdessen eine sogenannte Fuzzy-Struktur (Fitzpatrick et al., 2017).

Im Vergleich zu Mikrotubuli assoziierten Tau-Konformationen zeigt aggregiertes Tau in NFTs eine deutliche Abweichung (Fitzpatrick et al., 2017). Zudem weisen PHFs eine Ubiquitin-Markierung auf, was darauf hindeutet, dass der Ubiquitinierungsprozess an der Aggregation von Tau beteiligt ist (Rawat et al., 2022). Dabei verläuft dieser in mehreren enzymatischen Schritten ab, welche die Aktivierung durch das E1-Enzym, Übertragung durch E2 und Bindung an Tau durch E3-Ligasen beinhalten (Rawat et al., 2022).

Des weiteren können PHFs und SFs sowohl *in vitro* die Aggregation von 3R oder 4R-Tau auslösen, als auch *in vivo* die Aufnahme und Ausbreitung von Tau in Wildtyp-Mäusen ermöglichen

(Rawat et al., 2022). Dabei ist für diesen Prozess der Protofilamentkern ausschlaggebend (Fitzpatrick et al., 2017).

Zudem wird die Verknüpfung von PHF-Aggregation und neuritischen Plaques als Neurophil-Threads definiert (Arendt et al., 2016).

Die Verbreitung der NFTs wird insbesondere durch die enge Verbindung der Neuronen der enthorinalen Rinde im Hippocampus gefördert (Zhang et al., 2024).

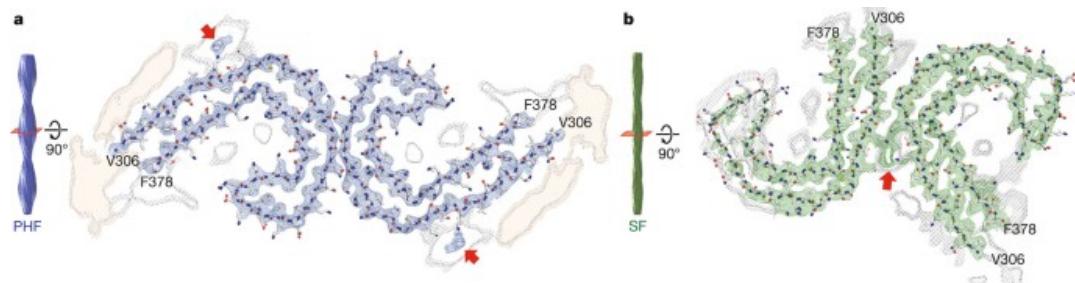


Abbildung 10: Struktur und Bildung von PHFs, FHs (Fitzpatrick et al., 2017)

Dargestellt sind hier Kryo-EM-Dichte und Atommodelle welche die PHFs (a) und SFs (b) darstellen (Fitzpatrick et al., 2017). Hierbei können die Ausrichtungen der β -Strukturen beobachtet werden (Fitzpatrick et al., 2017). Die roten Pfeile zeigen die zusätzlichen Dichten, welche nahe den Aminosäuren K317 und K321 liegen (Fitzpatrick et al., 2017). Die grauen Flächen hingegen deuten auf weniger geordnete Regionen wie aus R1-Region von 4R-Tau und der R2-Region von 4R-Tau hin (Fitzpatrick et al., 2017).

4. Antikörper-basierte Therapieansätze

4.1 Antikörper als Therapeutika

Antikörper sind glykosylierte Wirtsproteine und zentrale Effektoren des adaptiven Immunsystems, die als frühe Reaktion auf Moleküle oder Erreger gebildet werden (Lipman et al., 2005). Mit hoher Spezifität und Affinität binden sie gezielt an krankheitsbedingte Moleküle und neutralisieren deren Wirkung (Murphy and Weaver, 2018; Suzuki et al., 2015).

Neben der natürlichen Bildung können Antikörper heute gentechnisch produziert und bei Krankheiten wie Krebs oder AD eingesetzt werden (Breijyeh and Karaman, 2020; Suzuki et al., 2015). In der Forschung, Diagnostik und Therapie dienen sie der gezielten Analyse, Reinigung und Beeinflussung biologischer Prozesse (Lipman et al., 2005). Sie richten sich beispielsweise gegen pathogene Strukturen wie A β und Tau, wobei bevorzugt monoklonale Antikörper (mAbs) eingesetzt werden (Breijyeh and Karaman, 2020).

Durch ihre Spezifität kann eine genaue Bindung an Zielstrukturen und eine Reduzierung der Off-target-Effekte (Effekte außerhalb der Zielregion) ermöglicht werden (transparenz GENTECHNIK, o.D.; Shepard et al., 2017).

Antikörper, auch Immunglobuline genannt, besitzen eine Y-förmige Struktur (*Abbildung 11*) und können im Plasma und anderen extrazellulären Flüssigkeiten beobachtet werden (Murphy and Weaver, 2018). Diese Struktur besteht aus zwei identischen schweren (H-) und zwei identischen leichten (L-) Ketten, die durch Disulfidbrücken stabilisiert werden (*Abbildung 11*) (Murphy and Weaver, 2018). Der obere Teil des Y-Arms bildet die Fab-Fragmente (Antigenbindungsstelle), wohingegen der untere Teil das Fc-Fragment darstellt (Effektorfunktion) (Murphy and Weaver, 2018).

Dabei besitzen die Fab-Arme variable Regionen mit sechs komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDRs), die für die Antigenspezifität verantwortlich sind (Murphy and Weaver, 2018). Die konstante Region hingegen definiert die Antikörperklasse Immunglobulin G (IgG), A (IgA), M (IgM), D (IgD), E (IgE) und bestimmt die Effektorfunktion (Murphy and Weaver, 2018). Die IgG-Klasse (IgG1-IgG4) hat ein Molekulargewicht von 150 kDa, ist die häufigste Antikörperklasse und wirkt vor allem in extrazellulären Geweben, wo sie Toxine neutralisiert und das Eindringen pathogener Zellen verhindert (Murphy and Weaver, 2018).

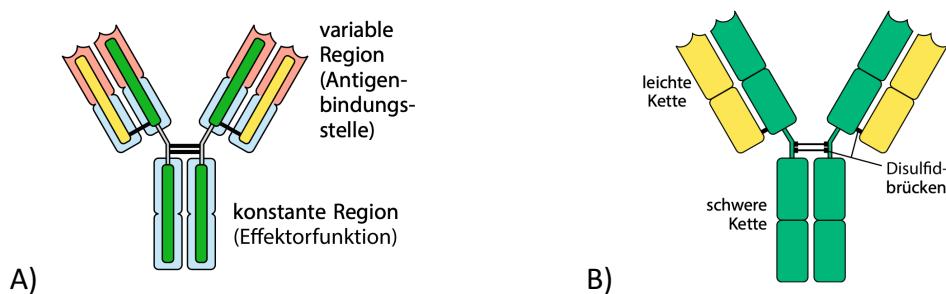


Abbildung 11: Struktur von Antikörpern (Murphy and Weaver, 2018)

- A) Die Abbildung zeigt den Aufbau eines Antikörpers in der Y-Form (Murphy and Weaver, 2018). Die oberen Arme des Y bilden die variable Region ab, welche für die Antigenbindung zuständig ist (Murphy and Weaver, 2018). Der untere Teil des Y stellt die konstante Region dar (Murphy and Weaver, 2018). Diese ist zuständig für die Effektorfunktion (Murphy and Weaver, 2018).
- B) In dieser Abbildung ist das Y mit der Kettenverteilung dargestellt (Murphy and Weaver, 2018). Die Arme repräsentieren hier zum Teil die leichten Ketten (gelb) (Murphy and Weaver, 2018). Die schweren Ketten sind in grün dargestellt und mit den leichten Ketten verbunden (Murphy and Weaver, 2018). Die schwarzen Linien stellen die Disulfidbrücken dar (Murphy and Weaver, 2018).

4.1.1 Monoklonale Antikörper in der passiven Immuntherapie

MAbs sind durch hohe Homogenität und Spezifität gekennzeichnet und gelten als konsistent (Lipman et al., 2005). Sie werden durch Immunisierung von Mäusen, Isolation von Splenozyten und Fusion mit Myelomzellen erzeugt (Lipman et al., 2005). Dabei werden die resultierenden Hybridome auf Antigenspezifität und Ig-Klasse gescreent, validiert und charakterisiert (Molecular Devices, o.D.). Polyklonale Antikörper werden hingegen schneller und kostengünstiger durch Immunisierung von Tieren und anschließender Aufreinigung aus dem Serum hergestellt (Molecular Devices, o.D.; Lipman et al., 2005).

Während mAbs eine exakte Antigenspezifität aufweisen, erkennen polyklonale Antikörper verschiedene Epitope eines Antigens und sind weniger anfällig gegenüber strukturellen Veränderungen einzelner Epitopbereiche (Lipman et al., 2005).

Es wird zudem zwischen der aktiven und passiven Immuntherapie unterschieden (Aljassabi et al., 2024). Aktive Immuntherapie löst die körpereigene Immunantwort aus, ist langhaltend und kostengünstiger, setzt ein funktionierendes Immunsystem voraus und kann Entzündungen durch T-Zell-Infiltration auslösen (Aljassabi et al., 2024). Bei der passiven Antikörpertherapie werden fertige Antikörper direkt injiziert (Aljassabi et al., 2024). Sie wirken schnell, sind jedoch kurzlebig, kostenintensiv und erfordern eine wiederholte Gabe (Aljassabi et al., 2024). Während sich die aktive Immuntherapie eher für prophylaktische und therapeutische Ansätze eignet, ist die passive Therapie insbesondere bei akuten Erkrankungen klinisch relevant (Aljassabi et al., 2024).

Aufgrund der komplexen Pathologie sowie der Barrierefunktion der BBB bei AD gestaltet sich die Entwicklung neuer Arzneimittel als besonders herausfordernd, insbesondere nachdem mehrere Studien mit mAbs gescheitert sind (Gu et al., 2024).

Welche Antikörper-Therapie bei AD eingesetzt wird und wie diese ihre Wirkung entfalten, wird in den folgenden Kapiteln erläutert.

4.1.2 Studienverlauf

Klinische Studien zu Medikamenten werden in drei Phase eingeteilt (Flury, 2021). Erst nach vielen Laboruntersuchungen besteht die Möglichkeit, das Medikament an Menschen zu testen (Flury, 2021).

In der Phase-I-Studie erfolgt die Medikamentengabe an wenigen gesunden Probanden, wobei die Verträglichkeit analysiert wird (Flury, 2021). Es wird zudem ein Vergleich zu den Tierversuchen gezogen sowie Erkenntnisse über die Dosierung erzielt (Flury, 2021). Dabei wird beispielsweise analysiert, ob welcher Menge sich Nebenwirkungen entwickeln oder die Therapie effektiv wirkt (Flury, 2021). Diese Phase wird meistens mit 20 bis 100 Personen durchgeführt und verläuft über Monate hinweg (Flury, 2021).

Die Phase-II-Studie wird eingeleitet, wenn keine Nebenwirkungen bei den gesunden Probanden beobachtet werden können (Flury, 2021). Diese erfolgt mit 100 bis 500 Erkrankten (Flury, 2021). Eine weitere Möglichkeit zur Evaluierung des Medikaments besteht darin, es einer Probandengruppe zu verabreichen und die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, die ein wirkstofffreies Placebo erhält (Flury, 2021). Es wird geprüft, ob das Medikament im Vergleich zum Placebo oder zur Standardtherapie erfolgreicher wirkt (Flury, 2021). Dabei wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Dosierung und chemische Veränderungen untersucht (Flury, 2021). Bei starken Nebenwirkungen kommt es zum sofortigen Abbruch der Studie (Flury, 2021). Diese Phase dauert meist sechs bis zwölf Monate (Flury, 2021).

Bei positiven Ergebnissen wird die Phase-III-Studie eingeleitet. Dabei wird das Medikament international an tausenden Patienten untersucht (Flury, 2021). Hierbei erfolgt ein Vergleich zwischen Patienten, die das Medikament bekommen und Patienten, dessen Therapie auf ursprünglichem Wege erfolgt (Flury, 2021). Es wird erneut auf Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet sowie die Interaktion mit anderen Medikamenten überprüft (Flury, 2021). Diese Phase nimmt zwei bis fünf Jahre in Anspruch (Flury, 2021).

4.2 Historie der A β -Antikörper

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche gegen A β gerichtete Immuntherapien, sowohl aktive als auch passive, von präklinischen Studien über Tiermodellen und anschließend zur klinischen Erprobung am Menschen überführt (Sha et al., 2025).

Frühe Ansätze gegen AD basierten auf der aktiven Immuntherapie wie AN1792, der 1999 getestet wurde (Jeremic et al., 2021; Vogt et al., 2023). Dieser erste untersuchte Antikörper führte zwar zur Reduktion von A β -Plaques, löste jedoch bei 6 % der Studienteilnehmenden Nebenwirkungen wie eine T-Zell-vermittelte Meningoenzophalitis aus, was zum Abbruch der Studie führte (Jeremic et al., 2021; Vogt et al., 2023). Auch nachfolgende Impfstoffe der zweiten Generation wie CAD106 oder ACI-24, die sich gezielt gegen den N-Terminus von A β richteten und eine verbesserte Sicherheit zeigten, konnten keine ausreichenden klinischen Effekte vorweisen (Jeremic et al., 2021; Sha et al., 2025; Vogt et al., 2023).

Zudem konnten Nebenwirkungen, wie ARIA-E, Unruhe, erhöhte Leberwerte oder lokale Reaktionen beobachtet werden (Jeremic et al., 2021). Trotz gezielter Impfstoffentwicklung bleibt die aktive Immuntherapie durch unzureichende Antikörpertiter, fehlende Schutzzschwellen und altersbedingt abgeschwächte Immunantwort begrenzt wirksam, sodass der Fokus zunehmend auf die passive A β -Antikörper-Therapie gelegt wurde (Jeremic et al., 2021; Vogt et al., 2023). Unter anderem zielt die passive Therapie darauf ab, entzündliche Reaktionen zu vermeiden (Sha et al., 2025).

Eines der ersten Vertreter ist der Antikörper Bapineuzumab, welches gegen A β -Plaques gerichtet ist (Jeremic et al., 2021; Sha et al., 2025). Er zeigte keine signifikanten Effekte auf CSF-A β -Spiegel oder klinische Symptome, sodass die Studie abgebrochen wurde (Jeremic et al., 2021). Es konnte jedoch durch die Analyse des Antikörpers eine Lehre in Bezug auf den Umgang der ARIA-Risiken und die Bedeutung der Patientenauswahl gezogen werden (Wicker et al., 2024). Auch die klinischen Studien mit Crenezumab, Ponezumab, Gantenerumab und Solanezumab blieben klinisch wirkungslos (Jeremic et al., 2021; Sha et al., 2025).

Es wurden zudem polyklonale Antikörper wie Gammagard oder Octagam untersucht, wobei ebenfalls keine klinisch relevanten Effekte erzielt wurden (Jeremic et al., 2021).

Trotz dieser Rückschläge wurden mehrere Antikörper mit verbesserter Zielstrukturbindung, insbesondere gegen A β -Oligomere, entwickelt (Wicker et al., 2024). Auch wenn viele Studien scheiterten und finanzielle Verluste verursachten, trugen sie dennoch zu wichtigen Erkenntnissen bei, die die Forschung vorantrieben (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), 2022).

Das Ziel von Antikörpern gegen A β ist der klinische Nachweis einer Überlegenheit gegenüber Placebo, insbesondere in kognitiven und biomarkerbasierten Endpunkten (Wicker et al., 2024). Die Entwicklung wurde durch Erkenntnisse über Zielstruktur, Amyloid Entfernung und

Bedeutung einer passenden Patientenauswahl beeinflusst (Wicker et al., 2024). Ein wichtiger Faktor ist, dass mAbs auf unterschiedliche A β -Formen abzielen (Wicker et al., 2024). Es kann analysiert werden, dass der Angriff auf Monomere erfolglos war, wohingegen der Angriff auf Oligomere, Protofibrillen, Fibrillen und Plaques vielversprechende Ergebnisse lieferte (Wicker et al., 2024).

Eine Übersicht der gegen A β und Tau gerichteten Antikörper sowie die aktuelle Situation folgt in den nächsten Kapiteln.

4.3 Überblick der A β -Antikörper

Wie schon im vorherigen Kapitel thematisiert, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Antikörper gegen A β entwickelt. In diesem Abschnitt wird ein Gesamtüberblick über die wichtigsten A β -Antikörper dargestellt. Dabei liegt der Fokus auf der passiven Immuntherapie durch mAbs, die sich durch hohe Spezifität und Homogenität auszeichnen (Aljassabi et al., 2024; Vogt et al., 2023).

Ein zentraler Unterschied zwischen mAbs liegt in ihrem Ursprung (Aljassabi et al., 2024). Humanisierte mAbs stammen ursprünglich von einer nicht menschlichen Spezies und werden so verändert, dass ihre Proteinsequenz sich den menschlichen Antikörpern ähneln (Aljassabi et al., 2024). Die humanen mAbs hingegen werden mittels Phagen-Display oder aus transgenen Mäusen gewonnen (Aljassabi et al., 2024). Sie können bestimmte Nebenwirkungen vermeiden, die bei humanisierten Antikörpern auftreten können (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte Antikörper **Bapineuzumab** (AAB-001) richtet sich gegen den N-Terminus von A β und wurde bei Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer AD untersucht (Jeremic et al., 2021). Er weist eine Bindungsaffinität zu aggregierten A β -Strukturen auf, die bei Amyloid-Plaques am stärksten ausgeprägt ist (Jeremic et al., 2021). In zwei Phase-II-Studien konnte zwar mittels (11)C-PiB-PET eine Reduktion der fibrillären A β -Ablagerungen nachgewiesen werden, jedoch keine klinische Verbesserung (Jeremic et al., 2021).

Crenezumab (MABT5102A) ist ebenfalls ein humanisierter IgG4-Antikörper, der sich gegen verschiedene A β -Formen richtet, jedoch eine höhere Affinität gegenüber Oligomeren aufweist (Aljassabi et al., 2024). Dieser wurde bei Patient:innen mit prodromaler bis milder AD untersucht (Jeremic et al., 2021). In Phase-I-Studien traten selbst bei APOE ϵ 4-Trägern keine Anzeichen für vasogene Ödeme auf (Aljassabi et al., 2024). Da keine Veränderung in einer

Phase-III-Studie bei den Biomarkern festgestellt werden konnte, wurde die Studie eingestellt (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte IgG2-Antikörper **Ponezumab** (PF-04360365) bindet gezielt an Oligomere und fibrilläres A β 40 (Jeremic et al., 2021). Es konnten weder Veränderungen des CSF-A β -Spiegels noch des kognitiven Abbaus bei Patienten:innen mit leichter bis mittelschwerer AD beobachtet werden, wodurch die Studie abgebrochen wurde (Jeremic et al., 2021).

Der humanisierte Antikörper **Solanezumab** (LY2062430) bindet an die mittlere Domäne 13-28 und richtet sich an Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer AD (Aljassabi et al., 2024; Jeremic et al., 2021). Dieser bindet an die mittlere Domäne A β 13-28. Der Antikörper wurde in drei Phase-III-Studien (EXPEDITION 1-3) untersucht (Aljassabi et al., 2024). Es konnte bei Patienten mit leichter AD jedoch keine Wirkung auf den kognitiven Verfall beobachtet werden (Aljassabi et al., 2024).

Der humane Antikörper des IgG1-Isotyps **Ganterumab** (RO4909832) richtet sich gegen die N-terminalen (A β 3-11) und mittleren Regionen (A β 18-27) von A β (Aljassabi et al., 2024). In einer Studie konnte durch den Einsatz des Antikörpers bei Patienten:innen mit genetischer AD eine Verringerung der Amyloid-Plaques sowie der CSF-Tau-Marker festgestellt werden (Aljassabi et al., 2024). Trotz dessen konnte keine Verlangsamung des kognitiven Abbaus nachgewiesen werden (Aljassabi et al., 2024).

Aducanumab (BIIIB037) (vgl. Kapitel 5.3.1), ein humaner IgG1-Antikörper, erkennt mit hoher Affinität ein Konformationsepitop auf A β -Aggregaten (Aljassabi et al., 2024). Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten:innen im frühen Stadium der Erkrankung eine zwölfmonatige, monatlich verabreichte intravenöse Therapie die Amyloidbelastung in Abhängigkeit der Dosis und Behandlungsdauer verringerte (Aljassabi et al., 2024). Zudem verzögerte sich der kognitive Abbau (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte IgG1-Antikörper **Donanemab** (vgl. Kapitel 5.3.3) erkennt gezielt das pyroglutamatierte N-terminale Epitop von A β . Dieser wird hauptsächlich in Plaques beobachtet (Aljassabi et al., 2024). In einer 1b-Studie konnte bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung eine Verringerung der Plaque-Last beobachtet werden (Aljassabi et al., 2024). Die Phase-II-Studien bestätigten zudem eine verlangsamte kognitive Verschlechterung und geringe Tau-Prozessen (Aljassabi et al., 2024). Eine aktuelle Phase-III-Studie ist gerade im Prozess. Dabei werden asymptomatische Patienten untersucht (Aljassabi et al., 2024).

Lecanemab (BAN2401) (vgl. Kapitel 5.3.2), ein humanisierter IgG1-Antikörper, richtet sich gezielt gegen aggregiertes A β (Proteinfibrillen und Oligomere) (Aljassabi et al., 2024; Perneczky et al., 2023). In einer Studie, wobei der Antikörper eingesetzt wurde, konnten eine Reduzierung der Plaques, sowie Verbesserungen in mehreren klinischen Biomarker beobachtet werden (Aljassabi et al., 2024; Perneczky et al., 2023). Zudem wurde eine verringerte Amyloidbelastung und eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus bestätigt (Aljassabi et al., 2024; Perneczky et al., 2023).

4.4 Überblick der Tau-Antikörper

Da Tau stärker mit dem Grad der Demenz zusammenhängt als Amyloid-Plaques, gilt es ebenfalls als ein wichtiges Behandlungsziel von AD (Aljassabi et al., 2024). Es wurden dabei viele Antikörper entwickelt, die gegen Tau gerichtet sind. Auch im Hinblick auf Tau-gerichtete Therapien liegt der Fokus auf mAbs (Aljassabi et al., 2024).

Semorinemab ist ein humanisierter IgG4-Antikörper, der gegen Tau gerichtet ist und die sechs Isoformen extrazellulär bindet (vgl. Kapitel 5.4.1) (RO705705) (Aljassabi et al., 2024). In klinischen Studien konnte zwar ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen werden, jedoch keine Verlangsamung des kognitiven Verfalls (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte IgG4-Antikörper **Gosuranemab** zielt gegen den N-Terminus von Tau im Liquor und in Gewebeflüssigkeiten ab und ist hochaffin gegen aggregierte Formen (Aljassabi et al., 2024). Nach einer einmaligen Gabe bei gesundem Proband:innen konnte eine fast vollständige Reduktion des freien N-terminalen Tau im Liquor festgestellt werden, jedoch sind diese bei Placebo um 11 % gestiegen (Aljassabi et al., 2024). In einer Phase-II-Studie mit Proband:innen mit leichter AD konnte kein positiver Effekt auf die Kognition und Funktion nachgewiesen werden, wodurch die Studie eingestellt wurde (Aljassabi et al., 2024).

Tilavonemab (AbbV-8E12) ist ebenfalls ein vom Menschen abgeleiteter IgG4-Antikörper, welcher selektiv an den N-Terminus von pathologisch aggregiertem Tau bindet (Aljassabi et al., 2024). Im Gegensatz zu den anderen Antikörpern wirkt dieser ohne, dass es in die Neuronen eindringen muss (Aljassabi et al., 2024). Auch hierbei wurde die Entwicklung 2021 aufgrund mangelnder Wirksamkeit eingestellt (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte IgG4-Antikörper **Bepranemab** (UCB0107) (vgl. Kapitel 5.4.2) richtet sich gegen die mittlere Region von Tau (235-250) (Aljassabi et al., 2024). In präklinischen Studien

konnte zwar in Mausmodellen eine verlangsamte Tau-Ansammlung beobachtet werden, jedoch ohne Erfolg in der Krankheitsfortschreitung in einer Phase-II-Studie (Aljassabi et al., 2024; Mullard, 2024).

Der Antikörper **Zagotenmab** (LY3303560) richtet sich spezifisch gegen konformationelle Epitope des Tau-Proteins (Aljassabi et al., 2024). Trotz Phase-I- und II-Studien konnten die Endpunkte nicht erreicht werden, wodurch die Entwicklung eingestellt wurde (Aljassabi et al., 2024).

Der Antikörper **Posdinemab** (vgl. Kapitel 5.4.3), welcher sich auf die mittlere Domäne von AD-spezifischen phosphorylierten Tau richtet, befindet sich in der Phase-II-Studie (NCT04619420) (Johnson & Johnson, 2025). Dieser wurde entwickelt, um pathologisches p-Tau nach dessen Freisetzung aus Neuronen zu binden und zu neutralisieren, bevor es auf benachbarte Nervenzellen übertragen wird (Aljassabi et al., 2024).

Der humanisierte IgG1-Antikörper **Etalanezug** (vgl. Kapitel 5.4.4) zielt auf das HVPGG-Epitop in MTBR (nahe mittlere Region) von Tau ab und befindet sich derzeit in einer Phase-IIIa-Studie (Alzforum, o.D., a; Mullard, 2024).

BMS-986446 (vgl. Kapitel 5.4.5) ist ein humanisierter Antikörper des IgG1 Isotyps mit Kappa-Leichtketten, welcher gezielt an die Mikrotubuli-Bindungsregion des Tau-Proteins bindet und sich in einer Phase-II-Studie befindet (Antwerpes et al., o.D.; Mullard, 2024; Van Dyck et al., 2025).

VY-TAU01 ist ein humanisierter IgG4-Antikörper, der das spezifische Epitop im C-terminalen Bereich erkennt und sich einer in Phase-I-Studie befindet (Meglio, 2024; Mullard, 2024).

Die Entwicklung von Tau-Antikörpern gegen den N-Terminus geht zurück, wohingegen mehrere Antikörper, die auf Epitope in der mittleren Region des Tau-Proteins abzielen, weiterhin in klinischer Erforschung sind (Mullard, 2024). Es werden außerdem Antikörper entwickelt, welche auf den C-Terminus des Tau-Proteins abzielen (Mullard, 2024).

Diese Arbeit konzentriert sich nur auf Antikörper, welche derzeit eine Relevanz in Bezug auf unterschiedliche Faktoren zeigen. Diese werden in den folgenden Kapiteln aufgeführt.

4.5 Aktuelle Situation

4.5.1 Zulassungen

Inzwischen gibt es erste Zulassungen für A β -Antikörper (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, a). Antikörper wie Solanezumab, Crenezumab, Gantenerumab wurden noch nicht zugelassen, wohingegen die Zulassung bei Antikörpern wie Aducanumab, Lecanemab und Donanemab bereits erfolgt ist (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, a).

Aducanumab wurde 2021 in den USA unter den Namen „Aduhelm“ zugelassen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). Die FDA bewilligte im Juni 2021 eine beschleunigte Zulassung trotz unterschiedlicher Ergebnisse der Studien (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). Biogen (Entwickler) wurde die Zulassung lediglich unter der strikten Auflage erteilt, eine Studie vorzulegen, die den klinischen Nutzen von Aducanumab eindeutig belegt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). In der EU erfolgte jedoch keine Zulassung des Antikörpers Aducanumab (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). Der Antikörper wurde durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA am 17.12.2021 abgelehnt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). Ausschlaggebend für die Entscheidung war das Fehlen eines Nachweises über die Wirksamkeit sowie das Auftreten von teilweise schweren Nebenwirkungen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b). Ende 2024 wurde die Herstellung und der Verkauf gestoppt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2024, b).

Lecanemab, auch bekannt als „Leqembi“ ist eine aktuelle Therapie gegen AD, der von den zwei Pharmaunternehmen Eisai aus Japan und Biogen aus den USA entwickelt wurde (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Im Januar 2023 wurde Lecanemab in den USA vorläufig zugelassen, wohingegen es im Juli 2024 in der EU durch den EMA-Ausschuss abgelehnt wurde (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Am 06.07.2023 kam es zur endgültigen Zulassung durch die FDA (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Im November 2024 folgte anschließend eine Empfehlung durch den EMA-Ausschuss, wobei diese im Februar 2025 bestätigt und am 15.04.2025 in der EU genehmigt wurde (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Wann sie jedoch in Behandlungen eingesetzt wird ist derzeit noch nicht bekannt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Ziel ist hierbei lediglich eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c).

Donanemab ist derzeit unter dem Namen „Kisunla“ in den USA, Japan, China und Großbritannien zugelassen und wurde von Eli Lilly entwickelt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025,

d). Es wurde am 02.07.2024 von der FDA zur Behandlung der frühen AD genehmigt (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). In Japan und Großbritannien erfolgte die Zulassung im Herbst 2024 (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Aufgrund von Nebenwirkungen lehnte die EU jedoch die Zulassung im März 2025 ab (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Auch hierbei wird keine Heilung der Erkrankung erwartet, sondern lediglich eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Die Zulassung von Donanemab in China erfolgte am 17.12.2024 (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d).

Bis heute wurden trotz vieler Studien noch keine Tau-Antikörper zugelassen (Mullard, 2024). Diese befinden sich aktuell in laufenden Studien oder wurden bereits eingestellt (Mullard, 2024).

4.5.2 Herausforderungen in der Praxis

Dieses Kapitel befasst sich mit zentralen Herausforderungen der Antikörpertherapie in der Praxis.

Aducanumab brachte einige Nebenwirkungen, wie ARIA in Form von ARIA-E und ARIA-H, mit sich (Hogan and Frank, 2023). Diese traten bei Patient:innen unter der Höchstdosis in 41 % der Fälle auf, oft begleitet von Symptomen wie Kopfschmerzen oder Verwirrung (Hogan and Frank, 2023). In Einzelfällen kam es auch zu Todesfällen (Hogan and Frank, 2023). Des Weiteren konnte Aducanumab nur bei Patient:innen mit MCI oder leichter AD-Demenz mit nachgewiesenen A β -Ablagerungen eingesetzt werden (Hogan and Frank, 2023). Dabei wurden zudem vor und während der Behandlung MRT-Kontrollen durchgeführt, um Mikroblutungen zu kontrollieren (Hogan and Frank, 2023).

Die monatliche Infusion in den USA betrug dabei ursprünglich 56.000 Dollar, wurde aber 2021 auf 28.200 Dollar pro Jahr gesenkt (Hogan and Frank, 2023).

Bei Lecanemab gelten ähnliche Voraussetzungen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Dieser Antikörper ist ebenfalls nur für Patient:innen zugelassen, die sich im Frühstadium mit geringen kognitiven Einschränkungen befinden (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, c). Zudem ist ein Amyloid-Nachweis per Lumbalpunktion oder PET Voraussetzung. Patient:innen, die zwei APOE ε 4-Kopien nachweisen, sind aufgrund erhöhtem Blutungsrisiko ausgeschlossen sowie auch Erkrankte, die Gerinnungshemmer nutzen (Alzheimer Forschung

Initiative e.V., 2025, c). Somit erfüllen nur etwa 1 % der AD-Patient:innen alle Behandlungskriterien. Die jährlichen Kosten betragen in den USA 26.000 Dollar (Ärzteblatt, 2023).

Angesichts der jährlich rund 400.000 neuen Demenzdiagnosen in Deutschland, von denen ein großer Anteil AD zuzuordnen ist, würde die Behandlung eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem mit sich ziehen (Ärzteblatt, 2023).

Donanemab weist ebenfalls Nebenwirkungen wie ARIA nach (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Zu den am häufigsten Nebenwirkungen, welche bei 37 % der Proband:innen auftreten, zählen Kopfschmerzen und allergische Reaktionen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Zudem werden hier ebenfalls Hirnschwellungen und Hirnblutungen beobachtet (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Auch bei diesem Antikörper gibt es Einschränkungen in Bezug auf die Auswahl der Patient:innen, die diese Therapie nutzen können (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Hierbei werden ebenfalls nur Patient:innen gewählt, die sich im frühen Stadium mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen befinden (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Zusätzlich werden in Großbritannien Erkrankte mit zwei Kopien von APOE ε4 und Personen, die Blutverdünner nehmen ausgeschlossen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2025, d). Es konnten außerdem Apoplex-Fälle aufgrund von ARIA beobachtet werden (Gibson et al., 2024).

Es bleiben weiterhin Fragen hinsichtlich der Umsetzung einer frühen Diagnostik sowie der logistischen Organisation regelmäßiger Infusionstherapien (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), 2022).

5. Mögliche Wirkmechanismen

5.1 Bindungseigenschaften und Zielstrukturen

Antikörper erkennen sogenannte Epitope auf spezifischen Zielstrukturen, die entweder aus linearen Aminosäuresequenzen oder räumlich gefalteten, diskontinuierlichen Proteinbereichen bestehen (Murphy and Weaver, 2018). Die Bindung zwischen Antikörper und Antigen erfolgt dabei über reversible, nichtkovalente Wechselwirkungen, wie elektrostatische Anziehungskräfte, Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals-Kräfte und insbesondere hydrophobe Interaktionen (Murphy and Weaver, 2018). Die Hydrophoben Wechselwirkungen haben dabei einen großen Einfluss auf die Bindungsenergie (Murphy and Weaver, 2018).

Auch wenn ein Antikörper ein Epitop erkennt, kann die räumliche Struktur des Antigens die Bindung erschweren oder verhindern, dass beide Fab-Arme gleichzeitig binden (Murphy and Weaver, 2018). Dies kann unter anderem die Neutralisation beeinträchtigen (vgl. Kapitel 5.2.1) (Murphy and Weaver, 2018).

Da insbesondere die aggregierten Formen von A β mit der Neurotoxizität in Verbindung gebracht werden, gilt die gezielte Erkennung dieser Strukturen, meistens über freiliegende N-terminale Epitope, als zentraler Wirkansatz aktueller Strategien (Murphy and Weaver, 2018). MAbs gegen A β binden an verschiedene Epitope entlang des Peptids, darunter der N-Terminus, zentrale Bereiche sowie der C-Terminus (Loeffler, 2023). Obwohl Antikörper typischerweise an lineare Epitope binden, können sie auch konformationelle Strukturen erkennen, wodurch ihre Bindungsvielfalt erweitert wird (Loeffler, 2023).

5.2 Wirkmechanismen von AD-Antikörpern

Die passive Immuntherapie gegen A β nutzt spezifische Antikörper, die verschiedene Epitope des A β -Moleküls erkennen (Jin et al., 2024). Dabei erfolgt die Wirkung über mehrere Mechanismen, wie zum Beispiel die Mikroglia-vermittelte Phagozytose, die Auflösung von Plaques, den FcRn-abhängigen Transport über die BBB sowie den sogenannten peripheren Sink-Effekt (Jin et al., 2024).

Die vermuteten Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt und anschließend mit den Antikörpern in Verbindung gebracht.

5.2.1 Neutralisation toxischer A β -Spezies

Die Neutralisation beschreibt die Fähigkeit des Antikörpers an ein Zielmolekül zu binden und dessen toxische Wirkung zu unterbinden (Murphy and Weaver, 2018). Beispielsweise konnte beobachtet werden, dass einige A β -Antikörper die Anlagerung synaptische Stellen verhindern, indem diese die A β -Spezies binden (Zago et al., 2012). Dabei wurde außerdem festgestellt, dass die durch A β verursachten Effekte, wie der gestörte Transport von AMPA-Rezeptoren, die Reduktion synaptischer Dornfortsätze sowie die Phosphorylierung von Tau verhindert werden (Zago et al., 2012).

A β -spezifische Antikörper sollen insbesondere durch die Bindung an extrazelluläre Oligomere am effektivsten ihre Wirkung entfalten (Jeremic et al., 2021). Sie können so die Übertragung

toxischer A β Os zwischen Nervenzellen blockieren, ohne in Zellen eindringen zu müssen (Jeremic et al., 2021). Somit verhindern sie, dass sich die Pathologie auf weitere Hirnareale ausbreitet oder entzündliche Prozesse auslöst (Jeremic et al., 2021).

5.2.2 Fc γ R-vermittelte Mikrogliaaktivierung und Phagozytose

Ein weiterer zentraler Mechanismus ist die Aktivierung von Mikroglia über Fc γ -Rezeptoren (Fc γ R) (Loeffler, 2023). Wenn ein Antikörper über seine Fab-Region an fibrilläres A β bindet, bleibt die Fc-Region für die Interaktion mit Mikroglia zugänglich (Loeffler, 2023). Die Bindung des Fc-Teils an Fc-Rezeptoren der Mikroglia führt zu deren Aktivierung und verstärkt die phagozytische Aktivität (Loeffler, 2023). Dabei kann es jedoch auch zu einem Wechsel des Aktivierungszustandes von entzündungshemmend (M2) zu proinflammatorisch (M1) kommen (Loeffler, 2023). Dies hat zur Folge, dass die A β -Clearance durch Mikroglia eingeschränkt wird (Loeffler, 2023). Bei dem M1-Typ erfolgt eine Produktion von proinflammatorischen Molekülen, darunter Zytokine wie IL-1 und IL-2 und reaktive Sauerstoffspezies (Loeffler, 2023). M2-Mikroglia hingegen produziert entzündungshemmende Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-13 und den transformierenden Wachstumsfaktor- β (Loeffler, 2023).

Beim Menschen existieren verschiedene Fc γ Rs mit aktivierender oder hemmender Wirkung (Gogesch et al., 2021). Aktivierende Rezeptoren (Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIc und Fc γ RIIIa) leiten ihre Signale über sogenannte ITAM-Motive (Immunrezeptor-Tyrosin-basierte Inhibitionsmotive) weiter, während hemmende Rezeptoren, wie Fc γ RIIb, über ITIM-Motive (Immunrezeptor-Tyrosin-basierte Inhibitonsmotive) wirken, die eine Unterdrückung zellulärer Aktivierung ermöglichen (Gogesch et al., 2021). Dabei ist zu beachten, dass sich die Fc γ RI-Typen zwischen Mensch von denen der Maus unterscheiden und der Mensch eine größere Anzahl an Varianten besitzt (Quan et al., 2009). Dabei können weitere Unterschiede beobachtet werden, die möglicherweise auf die unterschiedlichen Reaktionen von Mensch und Maus zurückzuführen sind (Quan et al., 2009).

Durch Studien konnte ermittelt werden, dass die Wirksamkeit der Mikroglia-vermittelten Phagozytose je nach A β -Spezies variiert, wobei Fibrillen effektiver abgebaut werden als Oligomere (Gogesch et al., 2021). Es konnte jedoch beobachtet werden, dass in Anwesenheit von Oligomeren die fibrilläre Clearance abnehmen kann (Loeffler, 2023). Antikörper, die gezielt Fibrillen

binden, induzieren daher besonders wirksam die Fc γ R-abhängige Entfernung von A β -Ablagerungen aus den Gehirnparenchym von AD Patient:innen (Kim et al., 2025).

Des Weiteren ist die Glykosylierung der Fc-Region ein weiterer wichtiger Faktor (Liu, 2015). Die Struktur und Zusammensetzung der Zuckerreste beeinflussen die Konformation der Fc-Region und damit die Affinität zu Fc γ Rs, wodurch Auswirkungen auf die Immuneffektorfunktion auftreten können (Liu, 2015). Zudem kann eine mangelnde Glykosylierung die Bindung an Fc γ RI reduzieren und die Interaktion mit Fc γ RIIs und Fc γ RIIIs beeinträchtigen (Liu, 2015). Außerdem konnte ermittelt werden, dass IgG1 und IgG3 eine stärkere Affinität gegenüber Fc γ Rs aufweisen als IgG2 und IgG4 (Damelang et al., 2024).

5.2.3 Antikörperabhängige Effektorfunktion

Zu den Fc-vermittelten Effektorfunktion zählen neben der antikörperabhängigen Phagozytose die komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) und die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) (Weber et al., 2018).

CDC beschreibt dabei die Aktivierung des klassischen Komplementsystems durch Anti-A β -Komplexe (Loeffler, 2023). Wenn mehrere Fc-Regionen gleichzeitig den Komplementfaktor C1q binden, wird die Komplementkaskade ausgelöst (Loeffler, 2023). Darüber hinaus können auch A β -Aggregate selbst klassische und alternative Komplementwege aktivieren, was die Aufnahme von A β durch Mikroglia fördert (Loeffler, 2023).

Reicht der Antikörperspiegel nicht aus, kann die zusätzliche Bindung von C1q an vorhandene Antikörper die Mikrogliaaktivierung dennoch steigern (Loeffler, 2023). Frühe Komplementfaktoren des Komplementsystems begünstigen die Clearance von A β , während eine vollständige Komplementaktivierung zur Bildung des neurotoxischen Membranangriffskomplex C5b-9 auslöst (Loeffler, 2023). C5b-9, auch bekannt als sMAC, besteht aus den Komplementproteinen C5b, C6, C7, C8 und C9 (Barnum et al., 2020). Dabei kann dieser in Lipid-Doppelschichten eingebaut werden, wo er Poren bildet und dadurch die Zellintegrität sowie auch die Zellfunktion stört (Barnum et al., 2020).

Darüber hinaus aktivieren IgG1 und IgG3 den klassischen Komplementweg am effektivsten, während IgG2 und IgG4 dafür auf höhere Antigendichten angewiesen sind (Damelang et al., 2024). Für eine effektive C1q Bindung ist zudem eine Multimerisierung der IgG nötig, deren

Effizienz von strukturellen Faktoren, wie Antigengröße, Epitopposition, Scharnierlänge und Flexibilität abhängen (Damelang et al., 2024).

Bei ADCC hingegen erkennen Effektorzellen mithilfe von Fc-Rezeptoren antikörpermarkierte Zielzellen und zerstören diese (Gómez Román et al., 2014). Dabei bindet zunächst Fc-Regionen an Rezeptoren der Effektorzellen, wodurch zelluläre Signalwege aktiviert werden (Gómez Román et al., 2014). Daraufhin werden zytotoxische Granula freigesetzt, die über Perforin und Granzyme den programmierten Zelltod der Zielzelle einleiten (Gómez Román et al., 2014).

5.2.4 FcRn-vermittelter Transportmechanismus über die BBB

Ein weiterer vermuteter Wirkmechanismus ist die Förderung des A β -Transports über die BBB (Deane et al., 2009). Hierbei spielt der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn), der im Endothel des erwachsenen Gehirns exprimiert wird, eine zentrale Rolle (Deane et al., 2009). Dabei ist zwar der genaue Ablauf nicht vollständig verstanden, jedoch wird vermutet, dass FcRn den Transport von A β durch die BBB vermittelt, indem er zuvor an der alubluminalen Seite des Gehirnendothels aufgenommene Immunkomplexe transzellulär weiterleitet (Deane et al., 2009). Somit tragen Anti-A β -Antikörper potenziell zur beschleunigten Entfernung von A β aus dem Gehirn bei (Deane et al., 2009).

5.2.5 Periphere Sink-Effekt

Auch der sogenannte „periphere Sink-Effekt“ wird als Mechanismus bei Antikörpern vermutet (Kim et al., 2025). Hierbei binden die Antikörper an A β im peripheren Blut, wodurch die natürliche Senkfunktion des löslichen LRP1 (sLRP1) verstärkt und so der A β -Transport über die BBB gefördert wird, mittels Erzeugung eines Konzentrationsgleichgewichts, welches den Abfluss von A β aus dem Gehirn über LRP1 begünstigt (Deane et al., 2009; Loeffler, 2023).

Außerdem bewirkt die Bildung von Immunkomplexen zwischen Antikörpern und A β im Plasma, dass der Einstrom von freien A β über den RAGE-Rezeptor in das Gehirn reduziert wird (Deane et al., 2009). Dabei wird A β aus dem Gehirn in die Peripherie transportiert, was zu einer Abnahme der Konzentration im ZNS führt und nach Verabreichung des Antikörpers die Plaque-Bildung im Hirngewebe reduziert (Kim et al., 2025).

5.2.6 Hemmung und Auslösung von Aggregaten

Antikörper können durch eine direkte Hemmung der A β -Aggregation wirken (Kim et al., 2025). Indem eine Bindung an Monomeren, Oligomeren oder Protofibrillen erfolgt, kann die Keimbildung beeinflusst werden (Kim et al., 2025).

Die Bindung der mAbs an A β -Fibrillen kann jedoch auch die Verlängerung der Fibrillen verhindern, indem sie die Anlagerung von Monomeren Strukturen oder Dimeren an deren Enden blockiert (Kim et al., 2025).

In einem anderen Mechanismus bindet der Antikörper gezielt an A β -Aggregate wie Fibrillen oder Plaques, fördert deren Abbau in kleinere weniger toxischere Strukturen und verhindert somit die Bildung neuer toxischer Aggregate (Kim et al., 2025). Dadurch werden A β -vermittelte neurodegenerative Prozesse gehemmt (Kim et al., 2025).

5.2.7 Mechanismen bei Tau-Antikörpern

Tau-Antikörper besitzen die Fähigkeit sowohl die Aggregation, als auch die zelluläre Ausbreitung pathologischer Tau-Proteine zu hemmen (Gao et al., 2018; Guo et al., 2024).

In einem Kokultursystem konnte ein Anti-Tau-Antikörper das Eindringen extrazellulärer Tau-Fibrillen in Zellen verhindern (Gao et al., 2018). Dabei wurde beobachtet, dass seine Wirkung auf extrazelluläre Aggregate beschränkt blieb, während intrazelluläre Ablagerungen nicht beeinflusst wurden (Gao et al., 2018).

Andere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass Antikörper auch in Neuronen eindringen und dort auf pathologisches Tau einwirken können (Gao et al., 2018). In Mausmodellen mit NFTs wurde beispielsweise beobachtet, dass intrazelluläres p-Tau erkannt und dadurch der Abbau aggregierter Tau-Spezies gefördert wurde (Gao et al., 2018).

Die Aufnahme von Antikörpern in Neuronen kann über membranvermittelte Endozytose erfolgen (Gu et al., 2024). So bindet beispielsweise der Anti-pTauS422-Antikörper Mab86 an membranassoziiertes pTauS422, wird von der Zelle aufgenommen und anschließend über den lysomalen Abbauweg innerhalb des Neurons entfernt (Gu et al., 2024).

Zudem wurde gezeigt, dass extrazelluläre Tau-Antikörper-Komplexe durch Fc γ RII/II-vermittelte, Clathrin-abhängige Endozytose in Nervenzellen aufgenommen und über das Endosom-Autophagosom- und Lysosom-System abgebaut werden (*Abbildung 12*) (Gu et al., 2024).

Clathrin ist ein Hüllprotein, das eine zentrale Rolle bei der Bildung von Transportvesikeln während der rezeptorvermittelten Endozytose an der Zellmembran einnimmt (Reh et al., o.D)

Auch Mikrogliazellen nehmen extrazelluläre Tau-Antikörper-Komplexe über Fc-Rezeptoren auf und bauen sie in funktionalen Lysosomen ab (*Abbildung 12*) (Gu et al., 2024).

Darüber hinaus scheint auch der neuronale Rezeptor TRIM21 eine entscheidende Rolle zu spielen (*Abbildung 12*) (Gu et al., 2024). Dieser bindet intrazellulär an Tau-Antikörper-Komplexe und vermittelt über das Proteasom sowie unter Beteiligung des valosin-haltigen Proteins deren Abbau (Gu et al., 2024).

Zusätzlich besagt eine weitere Hypothese, dass die Antikörper-vermittelte Reduktion extrazellulärer Tau-Ablagerungen die Freisetzung intrazelluläre Tau-Spezies begünstigt, was insgesamt zu einer Abnahme der Tau-Gesamtbelastung führen könnte (Gao et al., 2018).

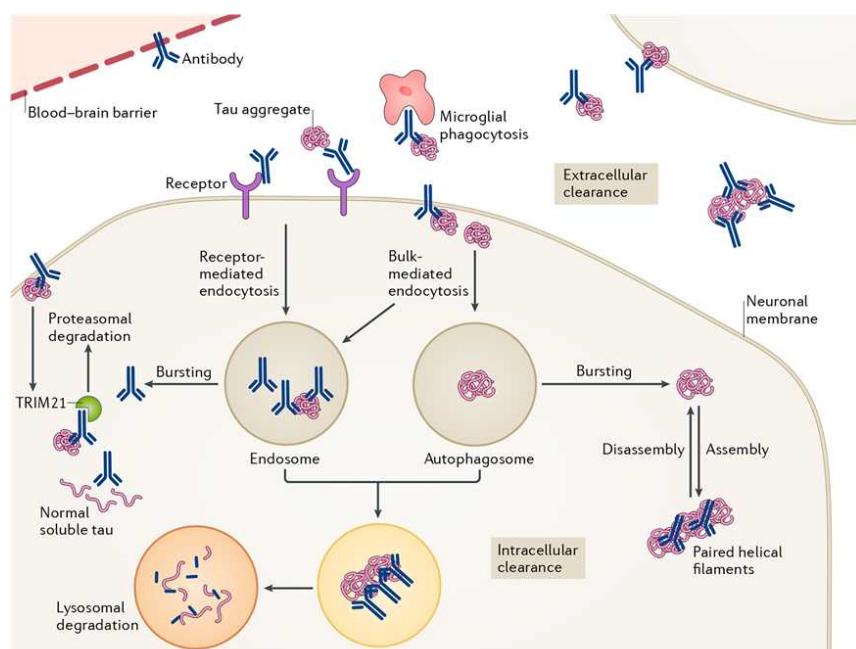


Abbildung 12: Vermutete Tau-Antikörper Mechanismen (Congdon and Sigurdsson, 2018)

Tau-Antikörper erkennen extrazelluläres und intrazelluläres Tau (Congdon and Sigurdsson, 2018). In dieser Abbildung werden die verschiedenen Wirkmechanismen von Tau-Antikörpern, wie das Durchqueren der BBB, die Mikroglia-vermittelte Phagozytose, Rezeptorvermittelte Endozytose sowie Bulk-mediated Endozytose (Congdon and Sigurdsson, 2018). Durch TRIM21 kann das Komplex in das Proteasom eingeschleust werden, wobei Tau abgebaut wird (Congdon and Sigurdsson, 2018).

5.3 Unterschiede zwischen therapeutischen A β -Antikörpern

5.3.1 Aducanumab

Der IgG1-Antikörper Aducanumab bindet ein lineares Epitop im N-terminalen Bereich des A β -Peptids (Glu3-Asp7) (*Abbildung 13*) (Nea $\u0103$ et al., 2023). Dabei zeigt es eine hohe Affinität gegenüber aggregierten Formen, insbesondere Protofibrillen und Fibrillen, während die Bindung an Monomere sehr gering ist (Definitionen der Aggregate in Kapitel 3.2) (Alzforum, o.D. b; Padda and Parmar, 2025). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass es bevorzugt aggregiertes A β 42 mit hoher Affinität bindet, während die diese zu A β 40 Monomeren sehr gering ist (Arndt et al., 2018)

Es unterscheidet dabei, aufgrund der schwachen Einzelbindung, der schnellen Bindungsgeschwindigkeit sowie der Tendenz zu aggregierten Strukturen, Monomere von Oligomeren oder fibrillären Aggregaten (Padda and Parmar, 2025). Dadurch lässt sich eine Verringerung von A β -Plaques im Gehirn beobachten (*Abbildung 14*) (Padda and Parmar, 2025).

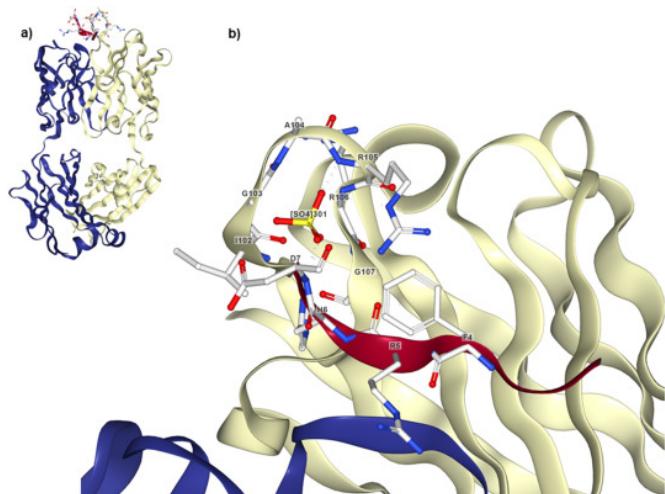


Abbildung 13: Interaktion zwischen Aducanumab und A β (Barrera-Ocampo, 2024)

Durch die Co-Kristallstruktur kann beobachtet werden, dass Aducanumab an ein lineares Epitop im Bereich der Aminosäuren 3-7 des A β -peptids bindet (Barrera-Ocampo, 2024). Für die Komplexbildung sind insbesondere die Rückstände Phenylalanin (F4) und Histidin (H6) entscheidend, die in einer hydrophoben Tasche eingebettet sind (Barrera-Ocampo, 2024). Dies wird durch die Aminosäuren Tryptophan (W52), Tyrosin (Y59), Isoleucin (I102), Glycin (G103), Arginin (R105) und Prolin (P108) der schweren Ketten sowie Tyrosin (Y32), Tyrosin (Y929) und Theronin (T94) der leichten Kette des Antikörpers gebildet (Barrera-Ocampo, 2024). Diese spezifischen Wechselwirkungen erklären die hohe Bindungsaaffinität von Aducanumab zu seinem strukturierten Epitop (Barrera-Ocampo, 2024).

Bei einigen Patient:innen zeigte sich zudem ein Rückgang von hyperphosphoryliertem Tau im CSF und von NFTs im medialen Temporallappen (Padda and Parmar, 2025).

Durch die Bindung von Aducanumab an A β wird Mikroglia gezielt zu den A β -Ablagerungen gelenkt, wodurch die Phagozytose eingeleitet und Ablagerungen beseitigt werden (Barrera-Ocampo, 2024). Dabei interagiert Mikroglia über ihre Fc-Rezeptoren mit dem Fc-Teil von Aducanumab (Nea $\u0107$ u et al., 2023). Nachdem die Mikroglia aktiviert werden, wandern diese zu den A β -Plaques, isolieren den Kern und unterbinden so die Entstehung neuer Oligomere (Silvestro et al., 2022). Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass in präklinischen AD-Modellen die Clearance durch Mikroglia aus dem Parenchym erfolgte, ohne Beeinflussung des vaskulären A β (Barrera-Ocampo, 2024). Gleichzeitig blockiert ihre Bindung an Oligomere deren Kontakt mit metabotropen Rezeptoren, wodurch eine Membrandepolarisation und ein schädlicher Kalziumeinstrom in die Neuronen verhindert wird (Barrera-Ocampo, 2024). Somit wirkt Aducanumab neuroprotektiv (Nea $\u0107$ u et al., 2023).

Darüber hinaus wird vermutet, dass Aducanumab über den peripheren Sink-Effekt wirkt (Kim et al., 2025)

Des Weiteren bindet Aducanumab an Fibrillen, reduziert die sekundäre Keimbildung, zerlegt vorhandene Aggregate in kleinere Oligopeptide oder lösliche Aminosäuren und verringert dadurch möglicherweise die Neuroinflammation (Hazegh Fetratjoo et al., 2023; Silvestro et al., 2022). Diese Reduktion kann dazu beitragen, dass die synaptische Funktion und Neuroplastizität erhalten bleibt (Hazegh Fetratjoo et al., 2023).

Zusätzlich konnte in einem Mausmodell eine wiederhergestellte Kalzium-Homöostase festgestellt werden (Dhaka Medical College, Dhaka 1000, Bangladesh and Chowdhury, 2023).

Gleichermaßen konnte in einem Mausmodell bei einer chronischen systemischen Verabreichung beobachtet werden, dass die A β -Toxizität gehemmt und die Phagozytose sowie auch Lebensfähigkeit der Zellen in der Nähe der senilen Plaques sich verbesserte (Dhaka Medical College, Dhaka 1000, Bangladesh and Chowdhury, 2023).

Aducanumab: Targeting Alzheimer's Disease Pathology

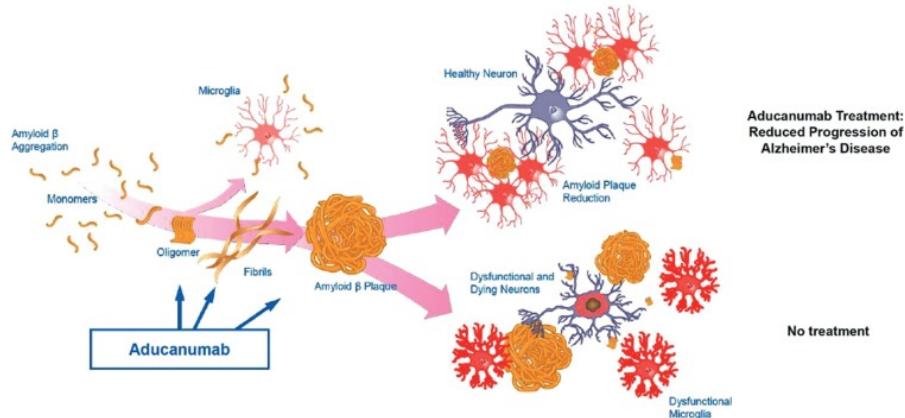


Abbildung 14: Wirkmechanismus von Aducanumab (Esang and Gupta, 2021)

Die Abbildung zeigt den Wirkmechanismus von Aducanumab. Dabei wird verdeutlicht, dass dieser auf Oligomere, Fibrillen und Plaques gerichtet ist (Esang and Gupta, 2021). Oben rechts wird dargestellt, wie die Aducanumab Therapie A β -Spezies entfernt und unten rechts ein Teil der AD-Pathologie (Esang and Gupta, 2021).

5.3.1.1 Klinische Auswertung Aducanumab

In klinischen Studien zeigte Aducanumab bei Patient:innen mit prodromaler oder leichter AD eine dosis- und zeitabhängige Reduktion der Amyloid-Last im Gehirn, häufig gemessen mittels PET-SUVR (Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023). SUVR ist ein häufig genutztes Maß im PET-Scan (vgl. Kapitel 1.3), das halbquantitativ ist und sich leicht und schnell erfassen lässt (Honhar et al., 2023).

Die Phase-Ib-Studie PRIME sowie die Phase-III-Studie EMERGE konnten zudem eine verlangsamte kognitive Verschlechterung, mit verbesserten CDR-SB- (Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes) und MMSE-Werten sowie in weiteren neuropsychologischen Tests nachweisen (Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023).

In der EMERGE-Studie führte eine monatliche Verabreichung von 10 mg/kg zu einer Reduktion der CDR-SB-Werte um 22 %, sowie signifikanten Verbesserungen in kognitiven und alltagsbezogenen Testverfahren (Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023).

Die ENGAGE-Studie zeigte ebenfalls eine Reduktion der Amyloidlast bei der Höchstdosis. Die maximale Reduktion betrug 71 % in EMERGE und 59 % in ENGAGE (Nea $\u0107$ u et al., 2023).

Zudem wurden in zwei Studien eine dosisabhängige Abnahme von CSF-Tau und pTau-181 sowie eine verminderte Tau-PET-Signalintensität in temporalen und frontalen Hirnregionen erfasst (Loeffler, 2023).

5.3.1.2 Nebenwirkungen von Aducanumab

In den EMERGE- und ENGAGE-Studien traten bei der Verabreichung von Aducanumab häufig ARIA-E (35 % und 3 % im Placebo-Arm) sowie ARIA-H, darunter Mikroblutungen (19 %; 7 % bei Placebo) und oberflächliche Siderose (15 %; 2 % bei Placebo) auf (Padda and Parmar, 2025). Ebenso wurden Kopfschmerzen (21 %; 5 % bei Placebo), Stürze (15 %; 12 % bei Placebo) und Durchfall (9 %; 7 %) diagnostiziert (Padda and Parmar, 2025). Des Weiteren wurden kognitive Beeinträchtigungen, darunter Verwirrtheit oder Delirium bei 8 % der behandelten Personen festgestellt (Placebo: 4 %) (Padda and Parmar, 2025). Die Immunität lag dabei unter 1 % und obwohl es zu einem leichten Anstieg der Seruminotransferase kommen kann, wurden keine Leberschäden beobachtet (Padda and Parmar, 2025).

Es konnte beobachtet werden, dass zwar bei einer Gabe von 30 mg/kg Aducanumab gut vertragen wurde, jedoch bei 60 mg/kg sich symptomatische ARIA entwickelten (Kim et al., 2025). Darüber hinaus konnte in der hochdosierten Gruppe eine Inzidenz bei ARIA-E von 35,2 % festgestellt werden (Kim et al., 2025). Auch bei der PRIME Studie trat ARIA-E dosisabhängig bei 3-41 % der behandelten Personen auf, wobei APOE ε4-Träger:innen besonders häufig betroffen waren (Kim et al., 2025).

5.3.2 Lecanemab

Der IgG1-Antikörper Lecanemab bindet mit hoher Spezifität an lösliche Aβ-Protofibrillen, die überwiegend aus Aβ42 bestehen, sowie an Oligomere (vgl. Kapitel 3.2) (Abbildung 15) (Johannesson et al., 2024; Loeffler, 2023). Die Affinität zu kleinen Protofibrillen ist dabei 100-fach höher als bei Aducanumab, wobei es sich bei großen Protofibrillen um eine 25-fache Affinität handelt (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Darüber hinaus kann beobachtet werden, dass die Affinität zu Monomeren deutlich geringer ist (Chowdhury and Chowdhury, 2023).

Lecanemab bindet an Fibrillen, die sich zu Plaques weiter aggregieren könnten (LEQEMBI, o.D.). Dabei erfolgt die Bindung am N-terminalen Abschnitt (Aβ 1-16) (Neațu et al., 2023).

Nachdem der Antikörper an Aβ gebunden hat, vermitteln FcγRs auf Mikroglia die Phagozytose, was zur Reduktion der Amyloidlast, Abschwächung der neuronalen Schädigung sowie zur Verlangsamung des kognitiven Abbaus führt (Johannesson et al., 2024).

Darüber hinaus neutralisiert Lecanemab toxische A β -Spezies, reduziert neuronale Hyperexzitabilität und normalisiert pathologische Oszillationen, was mit einer Verbesserung kognitiver Funktionen in Verbindung gebracht wird (Ameen et al., 2025).

Die APP-Arctic-Mutation, die mit einer erhöhten Bildung toxischer A β -Proteinfibrillen in frühen Stadien von AD assoziiert ist, verdeutlicht die zelltoxischen Konsequenzen der A β -Polymerisation und liefert eine Grundlage für Therapien, die gezielt auf diese Aggregatformen abzielen (Ameen et al., 2025). In präklinischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Arctic E22G-Mutation die Bindung von Lecanemab nicht beeinträchtigt (Peralta Reyes et al., 2025).

Durch die Behandlung mit Lecanemab kann eine Reduktion von Amyloid-Plaques festgestellt werden (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Es konnte zudem ermittelt werden, dass Lecanemab die sekundäre Nukleation und somit die A β -Akkumulation hemmt (Kim et al., 2025). Darüber hinaus wirkt dieser Antikörper durch den peripheren Sink-Effekt (Kim et al., 2025). Eine frühere Fallstudie eines Patienten unter der Behandlung von Lecanemab, der Apoplex-artige Symptome entwickelte, zeigte eine vaskuläre Entzündung im Zusammenhang mit zerebraler CAA sowie Hinweise auf eine A β -Clearance (Van Olst et al., 2025).

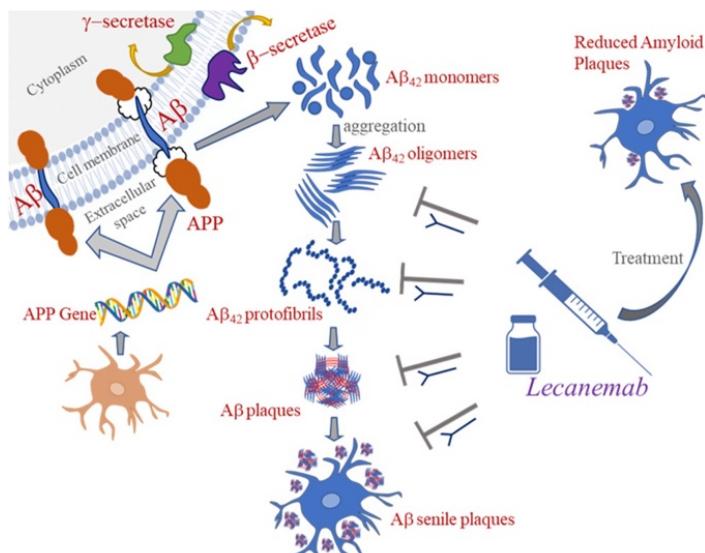


Abbildung 15: Wirkmechanismus von Lecanemab (Chowdhury and Chowdhury, 2023)

Diese Abbildung zeigt den Entstehungsweg von A β sowie den gezielten Wirkmechanismus von Lecanemab (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Auf der linken Seite wird gezeigt, wie das APP-Protein gebildet wird (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Durch die β - (lila) und γ -Sekretase (grün) wird es anschließend gespalten (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Durch diese Spaltung entsteht das A β 42-Peptid (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Die A β 42 Monomere lagern sich zunächst zu Oligomeren zusammen. Anschließend entstehen Prototibrillen und schließlich A β -Plaques und senile Plaques (Chowdhury and Chowdhury, 2023). Auf der rechten Seite wird gezeigt, dass Lecanemab (y-förmige blaue Struktur) A β 42-Oligomere, Prototibrillen, Plaques und senile Plaques bindet. (Chowdhury and Chowdhury, 2023)

5.3.2.1 Klinische Auswertung von Lecanemab

Lecanemab wurde in mehreren Studien an Patient:innen mit MCI oder früher AD-Demenz untersucht (Neațu et al., 2023). In einer Phase-2b-Studie über 18 Monate zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion der A β -Last, insbesondere bei der Höchstdosis von 10 mg/kg, bei der einige Patient:innen sogar Amyloid-negative PET-Befunde aufwiesen (Neațu et al., 2023).

Darüber hinaus wurde in dieser Studie eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus festgestellt, die sich in Verbesserungen in den Skalen für ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), CDR-SB und ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale) widerspiegelt (Neatu et al., 2023; Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025). ADCOMS ist ein zusammengefasstes Messverfahren der Skalen ADAS-Cog, MMSE und CDR-SB, das speziell für frühe AD-Stadien entwickelt wurde, wobei die Werte zwischen 0 und 1,97 liegen und ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung darstellt (Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025). Dabei ist ADAS-Cog eine Skala für kognitive Fähigkeiten. Da die ursprüngliche Variante (ADAS-Cog-11) in frühen Krankheitsstadien häufig nicht ausreichend sensitiv war, wurde sie um zusätzliche Aufgaben in Form der Version ADAS-Cog-24 ergänzt, die besser auf leichte kognitive Veränderungen aufmerksam macht (Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025). Dabei bedeutet ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung (Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025).

Nach der 18-monatigen Behandlung mit einer intravenösen Dosis von 10 mg/kg, alle zwei Wochen, bewirkte Lecanemab eine 27 %ige Reduktion des kognitiven Abbaus laut CDR-SB und verringerte den durchschnittlichen Amyloid-Plaque-Wert von 77,92 auf 22,4 Centiloid (Jin et al., 2024). In der Phase-III-Studie konnte im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion des mittleren p-Tau-Wertes beobachtet werden (Loeffler, 2023). Dabei wurde festgestellt, dass die Ergebnisse für t-Tau uneinheitlich blieben (Loeffler, 2023). Es wurden unter anderem PET-Tau sowie CSF-Biomarker wie t-Tau, p-Tau181, Neurogranin und Neurofilament-Leichtkettenprotein (NFL) untersucht, wobei Verbesserungen für alle Marker außer letzteres beobachtet wurden (Kim et al., 2025). NFL ist ein Teil des axonalen Zytoskeletts und Marker für AD, wobei erhöhte Werte auf AD hindeuten (Van Zeggeren et al., 2022).

Erste, noch nicht vollständig ausgewertete PET-Daten deuten darauf hin, dass Lecanemab das Fortschreiten der Tau-Pathologie im Schläfenlappen verlangsamen könnte (Kim et al., 2025).

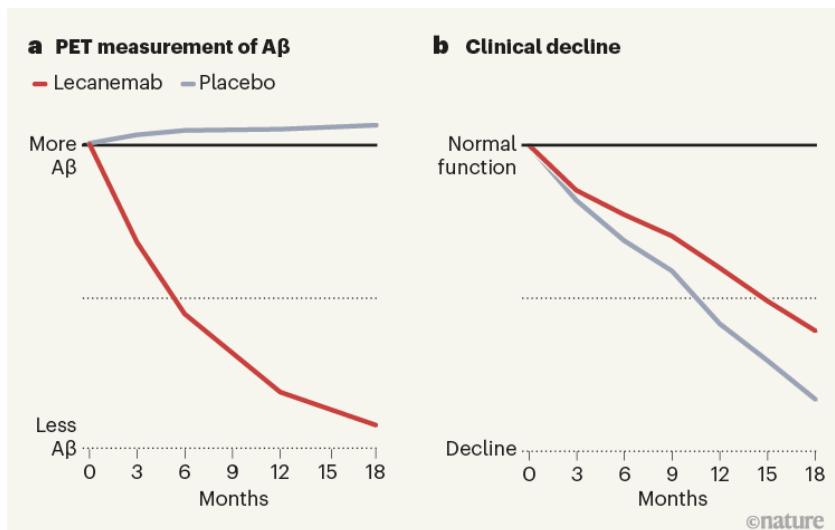


Abbildung 16: Lecanemab Wirkung (Reiman, 2023)

Bei A) und B) sind auf der x-Achse die Monate und auf der y-Achse die A β -Menge (A) und der klinische Abbau (B) im Vergleich zu Placebo angegeben (Reiman, 2023).

- A) In diesem Diagramm kann eine Abnahme von A β -Plaques bei Proband:innen mit Lecanemab, im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Reiman, 2023).
- B) Hierbei ist die Reduktion des klinischen Verfalls gemessen durch CDR-SB zu beobachten (Reiman, 2023).

5.3.2.2 Nebenwirkungen von Lecanemab

Lecanemab weist ebenfalls ARIA-E und ARIA-H Fälle auf (Johannesson et al., 2024; Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023). In der 18-monatigen Studie trat ARIA-E bei 9,9 % der Probanden:innen auf, welche die H \ddot{o} chstdosis verabreicht bekommen haben (Placebo: 0,8 %) (Johannesson et al., 2024; Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023). Dabei konnte eine h \ddot{o} here Inzidenz bei APOE ε 4 Träger:innen (14,3 %) beobachtet werden (Kim et al., 2025). Dar \ddot{u} ber hinaus betrug die Inzidenz von ARIA-E bei der Phase-III-Studie 12,6 %, wobei Symptome bei 2,8 % der Proband:innen auftraten (Kim et al., 2025). ARIA-H hingegen betrug 17,3 % mit 0,7 % symptomatischer Hämrosiderose (Kim et al., 2025).

5.3.3 Donanemab

Der IgG1-Antikörper Donanemab bindet gezielt an das N-terminale pyroglutamierte Epitop A β p3-42 (vgl. Kapitel 2.2) (Abbildung 17), eine A β -Variante, bei der die ersten Aminosäuren abgespalten wurden und am N-Terminus eine pyroglutamat-bedingte Pyrolinstruktur vorliegt (Loeffler, 2023). Dar \ddot{u} ber hinaus wird vermutet, dass A β p3-42 in senilen Plaques vorhanden ist (Loeffler, 2023).

Donanemab bevorzugt A β in zentralen Bereichen von Kernplaques, ohne dabei Mikroblutungen in Tiermodellen zu verursachen (Barrera-Ocampo, 2024). Dabei wird etwa ein Drittel aller Plaques von Donanemab, einschließlich vaskulärer und intraneuronaler Ablagerungen, gebunden (Barrera-Ocampo, 2024; Schreiner et al., 2024).

Durch die Bindung an A β p3-42 und die Aktivierung mikroglialer Fc γ Rs wird die Phagozytose dieser Strukturen gefördert (Abbildung 17) (Jayaprakash and Elumalai, 2024; Khartabil and Awaness, 2025). Dadurch kommt es zur Reduzierung von Plaques sowie einer Abschwächung der Neuroinflammation, was mit einem Schutz neuronaler Strukturen und einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus in Verbindung gebracht wird (Jayaprakash and Elumalai, 2024; Khartabil and Awaness, 2025).

Donanemab hemmt zudem indirekt die Bildung von pGlu3-A β , indem er das beteiligte Enzym Glutaminylcyclase blockiert und so die Aggregation in Plaques reduziert (Barrera-Ocampo, 2024). Des Weiteren wird vermutet, dass Donanemab ebenfalls über peripheren Sink-Effekt seine Wirkung entfaltet (Kim et al., 2025).

Zusätzlich besteht die Vermutung, dass die Signalwege der APP-Verarbeitung beeinflusst werden, wodurch möglicherweise auch die Tau-Pathologie indirekt moduliert wird (Schreiner et al., 2024).

Donanemab zeigt eine vergleichsweise hohe Immunogenität, was zur Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) führen kann (Barrera-Ocampo, 2024). ADAs sind Antikörper, welche im Körper gebildet werden, nachdem der hergestellte Antikörper verabreicht wurde (Nolte et al., o.D.).

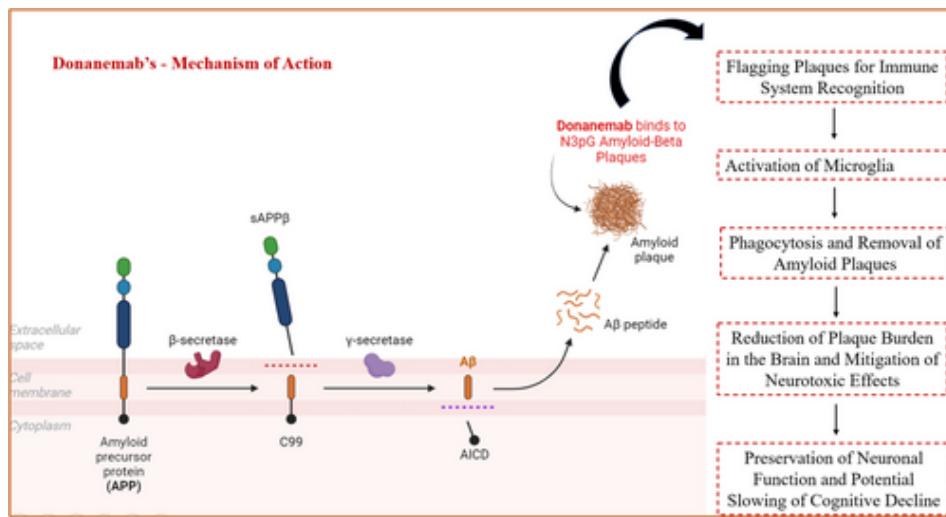


Abbildung 17: Wirkmechanismus von Donanemab (Jayaprakash and Elumalai, 2024)

In dieser Abbildung wird der Wirkmechanismus von Donanemab veranschaulicht (Jayaprakash and Elumalai, 2024). Auf der linken Hälfte wird die Bildung von A β und Amyloid-Plaques dargestellt (Jayaprakash and Elumalai, 2024). Auf der rechten Seite wird gezeigt, dass Donanemab gezielt an N3pG-A β -Plaques bindet (Jayaprakash and Elumalai, 2024). Dabei werden diese Plaques markiert, Mikroglia aktiviert, die Phagozytose eingeleitet und die Plaques entfernt (Jayaprakash and Elumalai, 2024). Dabei nimmt die Amyloidlast im Gehirn ab, wodurch toxische Wirkungen auf Neuronen verminder werden (Jayaprakash and Elumalai, 2024). Dadurch können neuronale Funktionen besser erhalten bleiben und der kognitive Abbau verlangsamt werden (Jayaprakash and Elumalai, 2024).

5.3.3.1 Klinische Auswertung von Donanemab

In einer Phase-I-Studie konnte ab 10 mg/kg eine Reduktion der A β -Ablagerungen beobachtet werden, wobei bei einer Mehrfachgabe eine dauerhafte Reduktion der A β -Ablagerungen erzielt werden konnte (Kim et al., 2025). Die höchste Dosis (10 mg/kg) bewirkte eine 40 %ige Reduktion von A β -Plaques, wobei in Einzelfällen asymptomatische ARIA-H beobachtet wurden (Kim et al., 2025).

In der Phase-II-Studie TRAILBLAZER-ALZ zeigte Donanemab bei früher symptomatischer AD eine geringe Verlangsamung des kognitiven Abbaus (Nea $\u0107$ u et al., 2023). Nach 76 Wochen konnte dabei ein Amyloid-Rückgang beobachtet und nach bereits 52 Wochen Amyloid-negative Bilder ermittelt werden (Nea $\u0107$ u et al., 2023). Nach 12 Wochen konnte zudem eine Reduktion von pTau217 festgestellt werden (Nea $\u0107$ u et al., 2023).

Die Phase-III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 bestätige eine 25 %ige Reduktion des kognitiven und funktionellen Abbaus laut iADRS (Integrated Alzheimer Disease Rating Scale gemessen) (Neatu et al 2023; Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025). iADRS kombiniert ADAS-Cog13 und ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living), wobei niedrige iADRS-Werte auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweisen und der Gesamtwert

zwischen 0 und 144 liegt (Alzheimer Qualitätshandbuch, 2025). Außerdem konnte ein Verbesserung in den sekundären Endpunkten, darunter CDR-SB, ADAS-Cog13 und MMSE nachgewiesen werden (Kim et al., 2025).

Innerhalb von 18 Monaten führte Donanemab zu einer 36 %igen Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus, basierend auf dem sekundären Endpunkt CDR-SB, sowie auch ein 39 % geringeres Risiko der Krankheitsprogression (Neațu et al., 2023). Besonders hervorzuheben ist, dass bei Patient:innen mit mittleren Tau-Spiegeln 34 % nach sechs und 71 % nach zwölf Monaten eine Amyloid-Entfernung erreichten (Neațu et al., 2023).

Bei Personen mit früh symptomatischer AD zeigte Donanemab eine Halbwertszeit von 11,8 Tagen (Neațu et al., 2023). Bei einer 4-wöchentlichen Dosierung trat nur eine geringe Akkumulation auf, wobei der Steady-State bereits nach einer Einzeldosis erreicht wurde (Neațu et al., 2023). Das Körpergewicht beeinflusste signifikant die Clearance und Verteilungsvolumina, wobei schwere Personen eine geringeren Gesamtexposition zeigten (Neațu et al., 2023).

5.3.3.2 Nebenwirkungen von Donanemab

Auch bei Donanemab konnten Nebenwirkungen wie ARIA festgestellt werden (Neațu et al., 2023). Bei der Phase-II-Studie konnte ermittelt werden, dass 40 % der Proband:innen ARIA entwickelten, wobei 26,1 % symptomatisch waren (Neațu et al., 2023). ARIA-E wurde bei 0,8 % der Placebo-Gruppe festgestellt (Neațu et al., 2023). In Studien der Phase-III konnte symptomatisches ARIA-E bei 6,1 % der Behandelten beobachtet werden, während ARIA-H bei 31,4 % ermittelt wurde (Neațu et al., 2023). Darüber hinaus lag für Donanemab die Gesamtinzidenz von ARIA bei 25,4 %, wovon 2,8 % symptomatisch waren (ausschließlich ARIA-E) (Neațu et al., 2023). Bei Donanemab konnte ebenfalls festgestellt werden, dass die ARIA-Fälle überwiegend bei APOE ε4-Trägern auftreten (Neațu et al., 2023).

5.4 Unterschiede zwischen therapeutischen Tau-Antikörpern

5.4.1 Semorinemab

Der IgG4-Antikörper Semorinemab bindet an die N-terminale Region von Tau und erkennt alle sechs Isoformen, einschließlich Monomere und Oligomere (vgl. Kapitel 3.2) (Ayalon et al.,

2021; Guo et al., 2022). Durch die Bindung wird die prionenartige Ausbreitung pathogener Tau-Spezies gehemmt (Ayalon et al., 2021; Guo et al., 2022).

In Untersuchungen mit *in-vivo* Mäusen konnte eine Wirksamkeit aufgrund reduzierter Tau-Akkumulation und Durchquerung der BBB beobachtet werden (Ayalon et al., 2021; Guo et al., 2022). Zudem konnte ermittelt werden, dass der Antikörper die Aufnahme von Oligomeren durch Neuronen verhinderte (Ayalon et al., 2021; Guo et al., 2022).

Darüber hinaus konnte eine Studie nachweisen, dass Semorinemab Tau mit Phosphorylierung an Thr231, Ser235 und Ser262, welche eine hohe Aussaataktivität aufweisen, erkennt (Ayalon et al., 2021; Guo et al., 2022).

Semorinemab führte in Studien zu einem Anstieg von pTau181 im Plasma und YKL-40 im CSF, was auf eine Beeinflussung der Mikrogliaaktivität hindeutet (Schauer et al., 2024).

Gleichzeitig blieb der normalerweise zunehmende GFAP-Spiegel in der Lauriet-Studie stabil, was auf einen möglichen Effekt auf die Gliose hinweist (Schauer et al., 2024).

Des Weiteren konnte in einer Studie nach 48 Wochen eine signifikante Verlangsamung des kognitiven Abbaus im ADAS-Cog11 beobachtet werden, jedoch ohne Effekt auf die funktionellen Endpunkte ADCS-ADL, MMSE oder CDR-SB (Monteiro et al., 2023).

In einer weiteren Studie konnten verschiedene Varianten von Semorinemab die Aufnahme von Tau-Oligomeren durch Neuronen verhindern (Ayalon et al., 2021).

In neuronalen Ko-Kulturen mit Mikroglia wies die IgG1-Variante mit voller Effektor-Funktion keinen schützenden Effekt mehr auf, während die Varianten mit abgeschwächter Effektor-Aktivität einen protektiven Effekt gegenüber Tau-Toxizität zeigten. Dies deutet auf eine schädliche Aktivierung der Mikroglia hin (Schauer et al., 2024).

Der Anstieg von t-Tau im Plasma nach Verabreichung von Semorinemab entsteht vermutlich durch Stabilisierung gebundenen Tau-Proteins und möglicherweise zusätzlich durch Abfluss aus dem Gehirn (Schauer et al., 2024).

5.4.2 Bepranemab

Der IgG4-Tau-Antikörper Bepranemab bindet die Aminosäuren 235-250 in der Nähe des MTBRs (vgl. Kapitel 3.2) (Guo et al., 2022). Er richtet sich gegen das N-terminale Tau-Ende und hemmt die prionenartige Übertragung pathologischer Tau-Formen (Guo et al., 2022). Obwohl es die Tau-Akkumulation nachweislich um 22-58 % innerhalb von 80 Wochen verlangsamt, zeigte es keinen signifikanten klinischen Nutzen (Mullard, 2024). Patient:innen mit geringer

Tau-Belastung oder ohne APOE ε4 zeigten dabei einen therapeutischen Vorteil (Mullard, 2024). Die Antikörpergabe war gut verträglich, Nebenwirkungen traten nicht auf und die Pharmakokinetik zeigte eine dosisabhängige Verteilung im Serum und im CSF (Alzforum, o.D., c). In einer Studie, die 2021 durchgeführt wurde, konnten die primären Endpunkte (CDR-SB) nicht erreicht werden, jedoch konnte bei einer Analyse einer Untergruppe Vorteile bei Personen mit niedrigem Tau-Wert und ohne APOE ε4 festgestellt werden (Alzforum, o.D., c). Dabei konnte eine verlangsamte kognitive Verschlechterung und eine 58 % reduzierte Tau-Ablagerung beobachtet werden (Alzforum, o.D. c). Insgesamt wurde Bepranemab gut vertragen, ohne Hinweise auf ARIA (Alzforum, o.D. c)

5.4.3 Posdinemab

Posdinemab richtet sich gegen die mittlere Domäne des phosphorylierten Tau-Proteins (Johnson & Johnson, 2025). Er bindet extrazelluläres p-Tau und neutralisiert es, bevor es sich ausbreiten kann (Johnson & Johnson, 2025). In durchgeführten Studien konnte festgestellt werden, dass der Antikörper Tau-Saaten in Zellkulturen beseitigte und die Ausbreitung in Mausmodellen hemmte (Alzforum, o.D., d). Darüber hinaus konnte in einer Phase-I-Studie eine gute Verträglichkeit sowie eine dosisabhängige Reduktion von pTau 217 im CSF, ohne Sicherheitsprobleme festgestellt werden (Alzforum, o.D., d).

5.4.4 Etalanezug

Der IgG1-Antikörper Etalanezug erkennt ein HVPGG-Epitop innerhalb der MTBD, nahe der mittleren Tau-Domäne, eine Region, die an der Bildung und Ausbreitung von NFTs beteiligt ist (Alzforum, o.D., a). Ziel des Antikörpers ist, extrazelluläres Tau zu binden, dessen zelluläre Ausbreitung zu unterbinden und die mikroglialer Clearance zu fördern (Alzforum, o.D., a).

In einer Phase-I-Studie wurden Dosierungen von 3, 10 und 30 mg/kg über vier Monate mit Placebo bei 24 Teilnehmer:innen verglichen (Alzforum, o.D, a). Die Therapie zeigte eine gute Verträglichkeit sowie häufig auftretende Nebenwirkungen, darunter Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Pharmakokinetik im Serum und CSF war dosisabhängig und wies Ähnlichkeiten mit anderen Antikörpern auf (Alzforum, o.D., a). Des Weiteren zeigt eine Analyse eine dosisabhängige Zunahme von Tau-Antikörper-Komplexen (Alzforum, o.D., a). Dabei konnte

beobachtet werden, dass bei der höchsten Dosis ungefähr 60 % der MTBD-Fragmente gebunden werden (Alzforum, o.D., a).

In einer Phase-I/II-Studie mit Patient:innen, die leichte bis mittelschwere Demenz nachwiesen, bestätigten Ergebnisse eine gute Verträglichkeit bis 4500 mg sowie eine dosisabhängige Zielbindung an MTBD (Alzforum, o.D., a). Dabei nahm der Biomarker MTRB-tau-243 im CSF um 30-70 % ab. Darüber hinaus konnte in der DIAN-TU-Studie nach zwei Jahren eine Halbierung von CSf-pTau217 und ein möglicher Rückgang der Tau-Beladung im PET nachgewiesen werden, wobei dieser teils auf Atrophie zurückzuführen sein könnte (Alzforum, o.D., a).

5.4.5 BMS-986446

Der IgG1-Antikörper BMS-986446 bindet an ein Epitop innerhalb der R1-, R2- und R3-Wiederholungen innerhalb der MTBD, welcher in 3R- und in 4R-Tau-Isoformen vorkommt (vgl. Kapitel 3.2.4) (Alzforum, o.D., e). Aufgrund der schlechten klinischen Ergebnisse von Antikörpern gegen N- oder C-terminale Tau-Regionen gilt die mittlere Domäne als ein besseres Ziel (Alzforum, o.D., e).

BMS-986446 erkennt sowohl phosphoryliertes als auch nicht-phosphoryliertes Tau und bindet ebenfalls an NFTs (vgl. Kapitel 3.2.7) (Alzforum, o.D., e). Darüber hinaus verhinderte er in präklinischen Studien die Anlagerung von Tau an Zellmembranen und schützte Neuronen vor toxischen Effekten (Alzforum, o.D., e). Des Weiteren konnten *in-vitro* Studien nachweisen, dass BMS-986446 Tau-Aufnahme in Neuronen sowie in phagozytischen Zellen verhindert (Van Dyck et al., 2025).

Zudem zeigten behandelte Mäuse eine geringere p-Tau Konzentration im Hirnstamm (Alzforum, o.D., e). Darüber hinaus reduzierte der Antikörper im Amyloidose Modell die Tau-Ablagerungen. Derzeit wird dieser Antikörper in einer 72-wöchigen Phase-II-Studie mit 475 Patient:innen mit früher AD getestet, wobei geplant ist die 2027 abzuschließen (Alzforum, o.D., e).

6. Diskussion

6.1 Therapeutische Herausforderungen

Die Entwicklung therapeutischer Antikörper gegen AD steht vor vielen Herausforderungen und Wissenslücken. Eine der größten Herausforderungen beim Einsatz von Antikörpern ist die eingeschränkte Durchlässigkeit der BBB (vgl. Kapitel 4.1.1) (Gu et al., 2024). Aufgrund dieser Einschränkung ist die Dosierung der Antikörpergabe entscheidend für das Eintreten in das Gehirn (Vogt et al., 2023). Dabei konnte in Studien zu Anti-A β -Antikörpern eine verstärkte Amyloidreduktion bei der Höchstdosis (Donanemab 40 %, Lecanemab teils Amyloid-negative Befunde, Aducanumab 71 %) festgestellt werden (vgl. Kapitel 5.3) (Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023), was darauf hindeuten könnte, dass bei einer höheren Dosierung mehr Antikörper durch die BBB gelangen.

Eine erhöhte Durchlässigkeit der BBB sowie ihre Dysfunktion kann zudem durch A β -Plaques und Tau hervorgerufen werden (vgl. Kapitel 3.2.3, 3.2.4) (De Strooper and Karran, 2016; Rawat et al., 2022).

Wie in den vorherigen Kapiteln thematisiert, wurden in Studien ARIA-H- und ARIA-E-Ereignisse festgestellt, die vermehrt bei der Reduktion von Amyloid-Plaques beobachtet werden (vgl. Kapitel 5.3) (Johannesson et al., 2024; Kim et al., 2025; Nea $\u0107$ u et al., 2023; Padda and Parmar, 2025). Diese könnten im Zusammenhang mit einer gestörten BBB stehen, da dabei vermehrt Plasmabestandteile in das Gehirn eindringen können (Pardridge, 2023).

Im Gegensatz zu Antikörpern wie Lecanemab oder Aducanumab, zeigt beispielsweise Crenezumab keine Amyloidreduktion und kein ARIA (vgl. Kapitel 5.3) (Pardridge, 2023). Außerdem wird vermutet, dass Antikörper, die gegen die N-terminale Region gerichtet sind, möglicherweise mit einer höheren Inzidenz von ARIA in Zusammenhang stehen (Loeffler, 2023).

Darüber hinaus ist ARIA möglicherweise mit einer verstärkten A β -Clearance verknüpft (Loeffler, 2023). Eine weitere Ursache könnte in der Aktivierung der klassischen Komplementkaskade liegen, insbesondere durch Bildung von C5b-9 (vgl. Kapitel 5.2.3) (Kim et al., 2025). C5b-9 ist in der Lage kleine Poren in Gefäßzellen zu bilden, wodurch Flüssigkeit austritt und es zu Blutungen im Gehirngewebe kommen kann (Kim et al., 2025).

Es wurde außerdem beobachtet, dass Proband:innen mit APOE ε4 häufiger ARIA entwickeln, möglicherweise durch APOE ε4 bedingten Störung der BBB (vgl. 3.2.1, 5.3) (Kim et al., 2025; Neațu et al., 2023; Zhou et al., 2023).

6.2 Immunologische Mechanismen

Des Weiteren begünstigt APOE ε4 die Umlagerung von Aβ-Ablagerungen in Richtung der Gefäßwände und fördert damit CAA (vgl. Kapitel 3.2.1) (Besin et al., 2025). Gleichzeitig versetzt es Mikrogliazellen in einen überempfindlichen, proinflammatorischen Zustand (Besin et al., 2025). Dieser sogenannter „grundierte“ Phänotyp führt zu einer verstärkten Reaktion auf Reize (vgl. Kapitel 2.2) (Fuller et al., 2014). Bindet ein Antikörper in diesem Zustand an Aβ-Aggregate, kann über FcγR eine starke Mikrogliaaktivierung ausgelöst werden (vgl. Kapitel 5.2.2) (Fuller et al., 2014). Dies kann ebenfalls mit ARIA in Verbindung gebracht werden (Loeffler, 2023).

Wie in Kapitel 5.2.2 erläutert, kann die Fc-vermittelte Aktivierung von Mikroglia nach der Antikörperbindung an fibrilläres Aβ einen Phänotypswechsel von M2- in einen proinflammatorischen M1-Zustand induzieren (Loeffler, 2023). Dies kann nicht nur die Aβ-Clearance beeinträchtigen, sondern auch die Freisetzung entzündlicher Mediatoren wie IL-1β verstärken und neurotoxische Prozesse fördern (Loeffler, 2023). Es wird vermutet, dass die Aktivierung von FcγRs durch therapeutische Antikörper zu Gefäßschäden und neuronalen Funktionsstörungen führt (Loeffler, 2023).

Ein möglicher Lösungsansatz ist die gezielte Veränderung der FcγR-Affinität therapeutischer Antikörper, wobei dieses Konzept bereits aus der Krebsimmuntherapie bekannt ist (Fuller et al., 2014). Es wird dabei vermutet, dass eine verbesserte Affinität zu FcγR eine Plaque-Reduktion mit weniger Nebenwirkungen ermöglicht (Fuller et al., 2014).

Die Funktion von FcγRs im Gehirn ist jedoch aktuell noch unzureichend verstanden, was die Entwicklung sicherer Antikörper erschwert (Fuller et al., 2014). Ein besseres Verständnis zu FcγR-Aktivierung ist daher von zentraler Bedeutung für die Herstellung neuerer und besserer Therapieansätze (Fuller et al., 2014).

6.3 Zielstrukturen und Wirkmechanismen

Ein weiterer entscheidender Aspekt ist die Toxizität von A β Os. Die gezielte Erkennung und Neutralisierung dieser Aggregate durch passive Immuntherapie gilt derzeit als eine vielversprechende Strategie, da sie als besonders toxisch gelten (Cline et al., 2018; Jeremic et al., 2021). Wie in Kapitel 2.2 thematisiert, kann ihre Entstehung auf zwei Wegen erfolgen (Cline et al., 2018; Hasecke et al., 2020; Muschol and Hoyer, 2023). Die Hemmung von on-pathway-Oligomeren reduziert die Entstehung von Fibrillen (vgl. Kapitel 3.2.2) (Muschol and Hoyer, 2023). Dagegen konkurrieren off-pathway-Oligomere um Monomere und wirken somit Fibrillen-hemmend (vgl. Kapitel 3.2.2) (Muschol and Hoyer, 2023). Das Entfernen dieser Variante könnte somit die Plaquebildung fördern.

Bei Lecanemab ist bekannt, dass Oligomere erkannt und gebunden werden (Loeffler, 2023) (vgl. Kapitel 5.3.2), jedoch ist unklar, ob es sich dabei um on- oder off-pathway-Oligomere handelt, da Informationen über strukturelle Unterschiede fehlen. Da jedoch eine Reduktion von Plaques beobachtet wird, spricht dies eher für eine Bindung an on-pathway-Oligomeren. Es bleibt jedoch offen, ob möglicherweise beide Varianten angegriffen werden. Darüber hinaus kann geschlussfolgert werden, dass auch die Zielstruktur Protofibrille einen guten Ansatz darstellt, da diese ebenfalls als eine toxische Form von A β angesehen werden (zur Toxizität von Protofibrillen: Van Dyck et al., 2022).

Dass in den präklinischen Untersuchungen die Arctic-E22G-Mutation die Bindung von Lecanemab nicht beeinträchtigt (Peralta Reyes et al., 2025), spricht dafür, dass der Antikörper auch bei genetischen Varianten mit verstärkter Oligomerbildung (verstärkte Oligomerisierung: Tolar et al., 2021) seine Wirkung entfaltet, wodurch seine Relevanz unterstrichen wird (vgl. Kapitel 3.1, 5.3.2). Der Fakt, dass trotz einer verstärkten Oligomerisierung keine erhöhte Plaque-Bildung (Oligomerisierung bei APP-Mutation: Tolar et. Al., 2021) zu beobachten ist, unterstreicht, dass die Zielbindung an Oligomeren ein vielversprechender Ansatz ist (vgl. Kapitel 3.1, 5.3.2).

Trotz jahrelanger Forschung sind die Wirkmechanismen von AD-Antikörpern noch zu unvollständig verstanden. Bei vielen Antikörpern, darunter Aducanumab und Lecanemab wird eine Reduzierung der Plaques beobachtet, die mit einer klinisch begrenzten Verlangsamung des kognitiven Abbaus assoziiert wird (vgl. Kapitel 5.3) (Chowdhury and Chowdhury, 2023; Padda and Parmar, 2025). Dabei ist bislang unklar, ob diese beiden Effekte miteinander verknüpft

sind oder ob indirekte Mechanismen, wie die Reduktion der Tau-Pathologie (Schreiner et al., 2024) oder die Entfernung toxischer Oligomere und Protofibrillen (Loeffler, 2023) hierfür verantwortlich sind (vgl. Kapitel 3.2.6, 5.3).

Donanemab und Lecanemab zeigen die deutlichsten Unterschiede gegenüber Placebo sowohl in klinischen, als auch in biomarkerbasierten Endpunkten (vgl. Kapitel 5.3) (Avgerinos et al., 2024). Dennoch blieben die klinischen Effekte unterhalb der in der Literatur definierten Schwelle für eine relevante Verbesserung (Avgerinos et al., 2024). Diese Ergebnisse könnten mit einer unzureichenden Zielbindung im Zusammenhang stehen.

Da Tau eher mit dem klinischen Verlauf korreliert und bei den Anti-A β -Antikörpern ebenfalls reduziert wird (Knopman et al., 2021), könnte dies der Grund für die Verbesserung der klinischen Faktoren sein (vgl. Kapitel 2.2).

Zwar fördern A β Os die Hyperphosphorylierung von Tau und damit dessen Aggregation (vgl. Kapitel 3.2.2) (Cline et al., 2018), doch die über A β vermittelte Tau-Reduktion durch Lecanemab scheint nicht auszureichen, um eine deutliche klinische Verbesserung zu erzielen.

6.4 Lücken in Studien und offene Fragen

In vielen Modellen werden, wie bereits thematisiert, verschiedene Wirkmechanismen erwartet, darunter die Neutralisierung toxischer Oligomere, die Phagozytose durch Mikroglia nach Fc γ R-Aktivierung, die Komplementaktivierung sowie der FcRn-vermittelte Transport (vgl. Kapitel 5.2.2) (Deane et al., 2009; Kim et al., 2025; Loeffler, 2023; Murphy and Weaver, 2018). Dabei ist jedoch unklar, inwieweit diese Mechanismen beim Menschen wirksam sind und ob diese überhaupt sicher auftreten.

Es zeigt sich, dass AD auf einer sehr komplexen Pathologie beruht und sich Antikörper meist nur auf bestimmte Aggregate fokussieren (vgl. Kapitel 2.2, 5.3, 5.4). Dabei konnte festgestellt werden, dass einige Faktoren bzw. andere Biomarker indirekt mitbeeinflusst werden (vgl. Kapitel 5.3) (Barrera-Ocampo, 2024; Hazegh Fetratjoo et al., 2023; Kim et al., 2025).

In klinischen Studien zu Lecanemab zeigten sich jedoch unveränderte NFL-Werte (Kim et al., 2025), was darauf schließen lässt, dass die Antikörper wahrscheinlich nicht effizient genug wirken (vgl. Kapitel 5.3.2.1).

Bei Aducanumab wurden beispielsweise auch NFTs reduziert und durch die Oligomerbindung der Kalziumeinstrom, der normalerweise durch A β -Oligomere induziert wird, verhindert (vgl.

Kapitel 3.2.2, 5.3.1) (Barrera-Ocampo, 2024; Neațu et al., 2023). Zudem konnte in Mausmodellen die wiederhergestellte Kalziumhomöostase sowie eine verbesserte Phagozytose beobachtet werden (vgl. Kapitel 5.3.1) (Dhaka Medical College, Dhaka 1000, Bangladesh and Chowdhury, 2023). Auch hier stellt sich die Frage, inwiefern die Ergebnisse der Mausmodelle auf den Menschen übertragbar sind.

Zwar zeigten Tau-Antikörper teilweise funktionelle Verbesserungen (Alzforum, o.D., d), doch bleibt bislang auch hierbei unklar ob und inwieweit diese Effekte bei Menschen reproduzierbar sind.

Des Weiteren wirkt Aducanumab wahrscheinlich über Phagozytose (Barrera-Ocampo, 2024), was entzündliche Prozesse erneut verstärken könnte (vgl. Kapitel 5.3.1). Ob dabei eine regulierte Phagozytose oder ein potenziell schädliche Immunantwort überwiegt, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Auch für andere Mechanismen, wie den FcRn-vermittelten Transport oder die Komplementaktivierung gibt es nur begrenzte oder indirekte Hinweise.

Eine zentrale Lücke besteht, wie bereits angedeutet, in der Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Menschen. So konnten bei der FcγR-vermittelten Mikrogliaaktivierung Unterschiede zwischen Maus und Mensch beobachtet werden (vgl. Kapitel 5.2.2) (Quan et al., 2009). Dadurch ergibt sich erneut die Frage, inwieweit Beobachtungen aus den Tiermodellen auf den Menschen übertragen werden können.

Eine weitere Lücke der Forschung betrifft Langzeitstudien, da die meisten Studien einen Zeitraum von 12 und 24 Monaten umfassen (Dauer einiger Studien: Neatu et al., 2023) (vgl. Kapitel 5.3). Somit ist unklar, ob die Vorteile des Antikörpers über einen längeren Zeitraum weiterhin bestehen bleiben oder sich die Erkrankung erneut ausbreitet. Des Weiteren ergibt sich die Frage, ob dabei weitere oder verstärkte Nebenwirkungen auftauchen.

Es wird teilweise behauptet, dass der periphere Sink-Effekt als widerlegt gilt, während andere Forscher diese Hypothese weiterhin vertreten (vgl. Kapitel 5.3.2, 5.3.3) (Jeremic et al., 2021; Kim et al., 2025). Diese widersprüchlichen Aussagen verdeutlichen, dass weiterhin großer Forschungsbedarf besteht.

Auch zum Mechanismus des FcRn-vermittelten Transports über die BBB fehlen eindeutige Erkenntnisse, da der zugrunde liegende Prozess bislang nicht vollständig verstanden ist (vgl. Kapitel 5.2.4) (Deane et al., 2009).

Weitere widersprüchliche Aussagen betreffen die Expression von LRP1, welches für den Abtransport von Aβ aus dem Gehirn benötigt wird (Deane et al., 2009). Einerseits wird

angenommen, dass die LRP1-Expression mit dem Alter von AD sinkt, was den A β -Abtransport erschwert, andererseits wird vermutet, dass die Expression bei AD steigt (Loeffler, 2023).

Auch die Wirksamkeit der Antikörper wird infrage gestellt, da in Studien zum Teil unterschiedliche Wirkungen desselben Antikörpers beobachtet wurden (unterschiedliche Wirkungen des selben Antikörpers: Avgerinos et al., 2024), was die Bewertung zusätzlich erschwert. Darüber hinaus zeigten Anti-A β -Antikörper nur geringe klinische Vorteile auf klinischen Skalen wie bei CDR-SB (CDR-SB: Jin et al., 2024) (vgl. Kapitel 5.3). Dies deutet erneut darauf hin, dass andere Mechanismen von AD unzureichend therapeutisch beeinflusst werden.

6.5 Zukünftige Perspektiven

Ein weiterer möglicher Grund für die bislang unzureichende Wirksamkeit von Antikörpern liegt wahrscheinlich im späten Therapiebeginn. Viele klinische Studien setzen erst im prodromalen Stadium ein (Studienbeginn Aducanumab: Kim et al., 2023), obwohl die pathologische Aggregation bereits in der präklinischen Phase (Porsteinsson et al., 2021), also Jahre zuvor beginnt (vgl. Kapitel 2.2, 5.3). Ein früherer Einsatz der Antikörper könnte das Fortschreiten der Erkrankung wirksamer verlangsamen. Allerdings ist dieses Stadium aufgrund der Asymptomatik schwer erkennbar (vgl. Kapitel 2.2). Zudem bleibt unklar, ob Personen mit MCI tatsächlich in eine AD-Demenz übergehen und somit die Antikörper-Therapie benötigen (vgl. Kapitel 2.1) (vgl. Alzheimer's Association, 2023 zu MCI und Demenz).

Ein wichtiger Faktor, der in zukünftigen Entwicklungen stärker berücksichtigt werden sollte, sind die ARA-Fälle in Bezug auf Geschlecht und Genetik, da diese mit schwerwiegenden Komplikationen wie Apoplex oder sogar Todesfällen einhergehen können (vgl. Kapitel 2.1.1, 5.3.1) (Faktoren, die eine wichtige Rolle spielen: Gibson et al., 2024; Hogan and Frank, 2023; Lopez-Lee et al., 2024)

Derzeit richten sich die meisten Antikörper vor allem gegen A β oder Tau (vgl. Kapitel 5.3, 5.4), während andere pathologische Faktoren, wie Neuroinflammation oder synaptische Dysfunktion (vgl. Kapitel 2.2), bisher nicht gezielt behandelt werden. Donanemab zeigt schonmal einen vielversprechende Ansatz aufgrund der Bindung an A β pE3, da dadurch Neuroinflammation verringert und gleichzeitig der kognitive Abbau verlangsamt wird (vgl. Kapitel 5.3.3) (Jayaprakash and Elumalai, 2024; Khartabil and Awaness, 2025).

Aufgrund dessen könnte eine Kombinationstherapie eine vielversprechende Strategie sein, um eine möglichst hohe Wirksamkeit zu erzielen.

Ein weiteres Problem besteht in der Unsicherheit hinsichtlich des Zugangs zu bestimmten Zielstrukturen der Antikörper, insbesondere bei Tau. Die meisten Antikörper (z.B. Semorinemab, Bepranemab und Etalanezug) richten sich gegen extrazelluläres Tau, um dessen prionenähnliche Ausbreitung zu verhindern (vgl. Kapitel 2.2, 5.4) (Guo et al., 2022). Ob dadurch intrazelluläre Tau-Aggregate wirksam beeinflusst werden, bleibt unklar (Guo et al., 2022).

Da die MTBD mit der Ausbreitung von Tau verknüpft wird, scheint es sinnvoll zu sein, weiterhin die mittlere Domäne anzuvisieren, wie im Fall von Etalanezug (Alzforum, o.D., a). Dieser Antikörper zeigte in frühen klinischen Studien eine gute Verträglichkeit, eine dosisabhängige Bindung an MTBD-Fragmente und eine deutliche Reduktion von CSF-Tau-Biomarkern, wie pTau217 (vgl. Kapitel 5.4.4) (Alzforum, o.D., a). Zudem könnte, wie auch bei A β -Antikörpern, hier der Therapiebeginn zu spät erfolgen und das Ziel nicht spezifisch genug sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Wirkmechanismen der AD-Antikörper nur teilweise verstanden sind. Das meiste Wissen basiert auf Tiermodellen, wobei unklar ist, ob und wieweit sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen. Zudem bestehen weiterhin offene Fragen zur Überwindung der BBB, Zielbindung, Fc γ R-Aktivierung, Oligomer-Typen und zur Langzeitwirkung.

Klinische Effekte sind derzeit begrenzt, selbst bei nachgewiesener Plaque-Reduktion. Darüber hinaus treten viele Nebenwirkungen auf, die schwerwiegenden Folgen mit sich ziehen können. Unterschiedliche Voraussetzungen der Patient:innen in Bezug auf die Genetik und Begleiterkrankungen machen es schwierig eine gemeinsame wirksame Therapie zu entwickeln.

Kombinationstherapien und eine gezieltere, frühere Behandlung könnten somit langfristiger und sicherere Strategien darstellen.

Literaturverzeichnis

1. Agueda A. Rostango, 01.12.2022. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 24 doi: 10.3390/ijms24010107.
2. Alam, P., Siddiqi, K., Chturvedi, S.K., Khan, R.H., 15.05.2017. Protein aggregation: From background to inhibition strategies. *Int. J. Biol. Macromol.* 103, 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.048>
3. Aljassabi, A., Zieneldien, T., Kim, J., Regmi, D., Cao, C., 02.04.2024. Alzheimer's Disease Immunotherapy: Current Strategies and Future Prospects. *J. Alzheimer's Dis.* 98, 755–772. <https://doi.org/10.3233/JAD-231163>
4. Almeida, Z.L., Vaz, D.C., Brito, R.M.M., 24.10.2024. Morphological and Molecular Profiling of Amyloid- β Species in Alzheimer's Pathogenesis. *Mol. Neurobiol.* 62, 4391–4419. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04543-4>
5. Alzforum o.D., a E2814 | ALZFORUM [WWW Document]. alzforum.org. URL <https://www.alzforum.org/therapeutics/e2814> (accessed 07.06.2025).
6. Alzforum o.D., b Aduhelm | ALZFORUM [WWW Document]. alzforum.org. URL <https://www.alzforum.org/therapeutics/aduhelm> (accessed 13.06.2025).
7. Alzforum, o.D., c Bepranemab | ALZFORUM [WWW Document]. alzforum.org. URL <https://www.alzforum.org/therapeutics/bepranemab> (accessed 20.06.2025).
8. Alzforum, o.D., d Posdinemab | ALZFORUM [WWW Document]. alzforum.org. URL <https://www.alzforum.org/therapeutics/posdinemab> (accessed 20.06.2025).
9. Alzforum, o.D., e BMS-986446 | ALZFORUM [WWW Document]. alzforum.org. URL <https://www.alzforum.org/therapeutics/bms-986446> (accessed 20.06.2025).
10. Alzheimer Forschung Initiative e.V., o.D., a Antikörper-Wirkstoffe gegen Alzheimer | Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) [WWW Document]. URL <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/antikoerper-wirkstoffe/> (accessed 15.05.2025).
11. Alzheimer Forschung Initiative e.V., o.D., b Aducanumab (Aduhelm) | Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) [WWW Document]. URL <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/aducanumab/> (accessed 20.06.2025).
12. Alzheimer Forschung Initiative e.V., o.D., c Leqembi (Lecanemab): Neues Alzheimer-Medikament | Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) [WWW Document]. URL <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/ban2401/> (accessed 14.06.2025).
13. Alzheimer Forschung Initiative e.V., o.D., d Donanemab (Kisunla)- Alzheimer-Wirkstoff | Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) [WWW Document]. URL <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/donanemab/> (accessed 20.06.2025).
14. Alzheimer's Association, 14.03.2023. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 19, 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
15. Ameen, T.B., Ali, U., Salma, O., Abdul Samee, M., Iraj Abbas, S.M., Naveera Kashif, S., Arif Arifi, M., Ali, M., Khawaja, M., Sinaan Ali, S.M., Raheem, A., 08.05.2025. Amyloid solutions: lecanemab, gantenerumab, and donanemab in the treatment of Alzheimer's disease. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 61, 37. <https://doi.org/10.1186/s41983-025-00968-3>
16. Anne Pfitzer-Bilsing, o.D. Alzheimer Forschung Initiative e.V. Gedächtnisprobleme: Das Arztgespräch richtig vorbereiten. | Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) URL <https://www.alzheimer-forschung.de/demenz/diagnose/arztgespraech/> (accessed

- 20.06.2025).
17. Antwerpes, F., Ostendorf, N., Reh, F., Vierthaler, M., van den Höfel, N., Link, S., Haas, I., Braatz, C., o.D. Freie Leichtkette [WWW Document]. DocCheck Flexikon. URL https://flexikon.doccheck.com/de/Freie_Leichtkette (accessed 20.06.25).
 18. Arendt, T., Stieler, J.T., Holzer, M., 03.09.2016. Tau and tauopathies. *Brain Res. Bull.* 126, 238–292. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.018>
 19. Arndt, J.W., Qian, F., Smith, B.A., Quan, C., Kilambi, K.P., Bush, M.W., Walz, T., Pepinsky, R.B., Bussière, T., Hamann, S., Cameron, T.O., Weinreb, P.H., 23.04.2018. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci. Rep.* 8, 6412. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0>
 20. Ärzteblatt, D.Ä.G., Redaktion Deutsches o.A, 19.11.2023. Neue Alzheimertherapien sind Herausforderung für das Gesundheitssystem [WWW Document]. Dtsch. Ärztebl. URL <https://www.aerzteblatt.de/news/neue-alzheimertherapien-sind-herausforderung-fuer-das-gesundheitssystem-efb0e613-03b5-4b65-acf5-9369041c92c2> (accessed 16.05.2025).
 21. Avgerinos, K.I., Manolopoulos, A., Ferrucci, L., Kapogiannis, D., 28.10.2024. Critical assessment of anti-amyloid- β monoclonal antibodies effects in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis highlighting target engagement and clinical meaningfulness. *Sci. Rep.* 14, 25741. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75204-8>
 22. Ayalon, G., Lee, S.-H., Adolfsson, O., Foo-Atkins, C., Atwal, J.K., Blendstrup, M., Booler, H., Bravo, J., Brendza, R., Brunstein, F., Chan, R., Chandra, P., Couch, J.A., Datwani, A., Demeule, B., DiCara, D., Erickson, R., Ernst, J.A., Foreman, O., He, D., Hötzl, I., Keeley, M., Kwok, M.C.M., Lafrance-Vanasse, J., Lin, H., Lu, Y., Luk, W., Manser, P., Muhs, A., Ngu, H., Pfeifer, A., Pihlgren, M., Rao, G.K., Scearce-Levie, K., Schauer, S.P., Smith, W.B., Solanoy, H., Teng, E., Wildsmith, K.R., Bumbaca Yadav, D., Ying, Y., Fuji, R.N., Kerchner, G.A., 20.05.2021. Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* 13, eabb2639. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb2639>
 23. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., Jones, E., 19.03.2011. Alzheimer's disease. *The Lancet* 377, 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
 24. Ban, T., Hoshino, M., Takahashi, S., Hamada, D., Hasegawa, K., Naiki, H., Goto, Y., 26.11.2004. Direct Observation of A β Amyloid Fibril Growth and Inhibition. *J. Mol. Biol.* 344, 757–767. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.09.078>
 25. Barnum, S.R., Bubeck, D., Schein, T.N., 10.11.2020. Soluble Membrane Attack Complex: Biochemistry and Immunobiology. *Front. Immunol.* 11, 585108. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585108>
 26. Barrera-Ocampo, A., 07.07.2024. Monoclonal antibodies and aptamers: The future therapeutics for Alzheimer's disease. *Acta Pharm. Sin. B* 14, 2795–2814. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.03.034>
 27. Bartel, J., 08/2014. Abklärung einer Alzheimerdemenz [WWW Document]. URL <https://www.labor-limbach.de/fuer-aerzte/abklaerung-einer-alzheimerdemenz/> (accessed 14.06.2025).
 28. Bateman, R.J., Aisen, P.S., De Strooper, B., Fox, N.C., Lemere, C.A., Ringman, J.M., Salloway, S., Sperling, R.A., Windisch, M., Xiong, C., 06.01.2011. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 3, 1. <https://doi.org/10.1186/alzrt59>

29. Bernabeu-Zornoza, A., Coronel, R., Palmer, C., Monteagudo, M., Zambrano, A., Liste, I., 14.12.2019. Physiological and pathological effects of amyloid- β species in neural stem cell biology. *Neural Regen. Res.* 14, 2035. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.262571>
30. Besin, V., Humardani, F.M., Yudiarto, F.L., Ong, P.A., Putra, S.E.D., Ningrum, R.A., 24.04.2025. Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA) Beyond the APOE- ϵ 4 Allele. *Chronic Dis. Transl. Med.* cdt3.70006. <https://doi.org/10.1002/cdt3.70006>
31. Bhattacharya, K., Bhattacharjee, A., 29.03.2024. Computational and Experimental Studies in Alzheimer's Disease, 1st ed. CRC Press, Boca Raton. <https://doi.org/10.1201/9781003412069>
32. Bishop, G.M., Robinson, S.R., 24.08.2004. Physiological Roles of Amyloid-?? and Implications for its Removal in Alzheimer???s Disease: Drugs Aging 21, 621–630. <https://doi.org/10.2165/00002512-200421100-00001>
33. Bleibel, M., El Cheikh, A., Sadier, N.S., Abou-Abbas, L., 27.03.2023. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Alzheimers Res. Ther.* 15, 65. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01214-9>
34. Breijyeh, Z., Karaman, R., 08.12.2020. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Mol. Basel Switz.* 25, 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
35. Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martínez, A., Takkouche, B., 09.06.2006. Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology* 26, 226–232. <https://doi.org/10.1159/000093378>
36. Calsolaro, V., Edison, P., 11.05.2016. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 12, 719–732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
37. Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., Xu, H.E., 17.06.2017. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol. Sin.* 38, 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
38. Chinnathambi, S., Rangappa, N., Chandrashekhar, M., 2025. Internalization of extracellular Tau oligomers in Alzheimer's disease, in: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier, pp. 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2025.01.005>
39. Chowdhury, S., Chowdhury, N.S., 01/2023. Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 37, 03946320231209839. <https://doi.org/10.1177/03946320231209839>
40. Cleveland Clinic, o.A, o.D. Oxidative Stress [WWW Document]. Clevel. Clin. URL <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/oxidative-stress> (accessed 13.02.25).
41. Cline, E.N., Bicca, M.A., Viola, K.L., Klein, W.L., 2018. The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J. Alzheimers Dis.* 64, S567–S610. <https://doi.org/10.3233/JAD-179941>
42. Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M., 12.06.2018. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
43. Cornelison, G.L., Levy, S.A., Jenson, T., Frost, B., 09.12.2019. Tau-induced nuclear envelope invagination causes a toxic accumulation of mRNA in Drosophila. *Aging Cell* 18, e12847. <https://doi.org/10.1111/acel.12847>
44. Cox, D., Raeburn, C., Sui, X., Hatters, D.M., 2020. Protein aggregation in cell biology:

- An aggregomics perspective of health and disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 99, 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2018.05.003>
45. Cummings, J., 21.06.2019. The National Institute on Aging-Alzheimer's Association Framework on Alzheimer's disease: Application to clinical trials. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 15, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.006>
 46. Damelang, T., Brinkhaus, M., Van Osch, T.L.J., Schuurman, J., Labrijn, A.F., Rispens, T., Vidarsson, G., 08.01.2024. Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions. *Front. Immunol.* 14, 1304365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1304365>
 47. Deane, R., Bell, R., Sagare, A., Zlokovic, B., 08.03.2009. Clearance of Amyloid-β Peptide Across the Blood-Brain Barrier: Implication for Therapies in Alzheimers Disease. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 8, 16–30. <https://doi.org/10.2174/187152709787601867>
 48. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), 2022. „Die Renaissance der Antikörper“. [WWW Document] <https://www.dzne.de/im-fokus/meldungen/2022/die-renaissance-der-antikoerper/> (accessed 19.05.2025).
 49. De Strooper, B., Karan, E., 11.02.2016. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell* 164, 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>
 50. Dhaka Medical College, Dhaka 1000, Bangladesh, Chowdhury, S., 25.09.2023. Monoclonal Antibody Treatments for Alzheimer's Disease: Aducanumab and Lecanemab. *Discoveries* 11, e173. <https://doi.org/10.15190/d.2023.12>
 51. DiSabato, D.J., Quan, N., Godbout, J.P., 15.03.2016. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J. Neurochem.* 139 Suppl 2, 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
 52. Dr. Anne Pfitzer-Bilsing, o.D. Uhrentest zur Diagnose von Alzheimer-Demenz [WWW Document]. URL <https://www.alzheimer-forschung.de/demenz/diagnose/psychometrische-tests/uhrentest/> (accessed 09.04.2025).
 53. Dubois, B., Von Arnim, C.A.F., Burnie, N., Bozeat, S., Cummings, J., 13.10.2023. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res. Ther.* 15, 175. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
 54. Eratne, D., Loi, S.M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., Looi, J.C., 03.04.2018. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas. Psychiatry* 26, 347–357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>
 55. Esang, M., Gupta, M., 31.09.2021. Aducanumab as a Novel Treatment for Alzheimer's Disease: A Decade of Hope, Controversies, and the Future. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17591>
 56. Ferrari, C., Sorbi, S., 21.05.2021. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol. Rev.* 101, 1047–1081. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2020>
 57. Fitzpatrick, A.W.P., Falcon, B., He, S., Murzin, A.G., Murshudov, G., Garringer, H.J., Crowther, R.A., Ghetti, B., Goedert, M., Scheres, S.H.W., 05.07.2017. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 547, 185–190. <https://doi.org/10.1038/nature23002>
 58. Flach, M., Leu, C., Martinisi, A., Skachokova, Z., Frank, S., Tolnay, M., Stahlberg, H., Winkler, D.T., 09.02.2022. Trans-seeding of Alzheimer-related tau protein by a yeast prion. *Alzheimers Dement.* 18, 2481–2492. <https://doi.org/10.1002/alz.12581>
 59. Florian, H., Wang, D., Arnold, S.E., Boada, M., Guo, Q., Jin, Z., Zheng, H., Fisseha, N.,

- Kalluri, H.V., Rendenbach-Mueller, B., Budur, K., Gold, M., 02.02.2023. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain* 146, 2275–2284. <https://doi.org/10.1093/brain/awad024>
60. Flury, M., 22.04.2021. Serie klinische Forschung Teil 3: Die drei Phasen der klinischen Studien. Interpharma. URL <https://www.interpharma.ch/blog/serie-klinische-forschung-teil-3-die-drei-phasen-der-klinischen-studien/> (accessed 11.05.2025).
 61. Fuller, J.P., Stavenhagen, J.B., Teeling, J.L., 21.09.2014. New roles for Fc receptors in neurodegeneration—the impact on Immunotherapy for Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00235>
 62. Gallardo, G., Holtzman, D.M., 25.02.2019. Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease, in: Takashima, A., Wolozin, B., Buee, L. (Eds.), *Tau Biology, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore, Singapore, pp. 187–203. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16
 63. Gao, Y., Tan, Lin, Yu, J.-T., Tan, Lan, 23.01.2018. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr. Alzheimer Res.* 15, 283–300. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170417111859>
 64. Gibson, A.W., Elser, H., Rosso, M., Cornblath, E.J., Fonkeu, Y., Prasad, S., Rothstein, A., Nasrallah, I.M., Wolk, D.A., Guo, M.H., 30.08.2024. Ischemic stroke associated with amyloid-related imaging abnormalities in a patient treated with lecanemab. *Alzheimers Dement.* 20, 8192–8197. <https://doi.org/10.1002/alz.14223>
 65. Gogesch, P., Dudek, S., Van Zandbergen, G., Waibler, Z., Anzaghe, M., 19.08.2021. The Role of Fc Receptors on the Effectiveness of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 8947. <https://doi.org/10.3390/ijms22168947>
 66. Gómez Román, V.R., Murray, J.C., Weiner, L.M., 2014. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC), in: *Antibody Fc*. Elsevier, pp. 1–27. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394802-1.00001-7>
 67. Gonzalez-Ortiz, F., Kac, P.R., Brum, W.S., Zetterberg, H., Blennow, K., Karikari, T.K., 16.03.2023. Plasma phospho-tau in Alzheimer's disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications. *Mol. Neurodegener.* 18, 18. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00605-8>
 68. Gosztyla, M.L., Brothers, H.M., Robinson, S.R., 28.02.2018. Alzheimer's Amyloid- β is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *J. Alzheimer's Dis.* 62, 1495–1506. <https://doi.org/10.3233/JAD-171133>
 69. Graw, J., 2021. Genetik, 7. Aufl. 2020. ed. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-60909-5>
 70. Grune, T., 01.01.2014. Proteinaggregate in Neurodegeneration und Alterung, in: *Alterungsprozesse und Neurodegeneration, essentials*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, pp. 27–28. https://doi.org/10.1007/978-3-658-05614-8_5
 71. Gu, X., Qi, L., Qi, Q., Zhou, J., Chen, S., Wang, L., 2024. Monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease focusing on intracerebral targets. *Biosci. Trends* 18, 49–65. <https://doi.org/10.5582/bst.2023.01288>
 72. Guo, X., Yan, L., Zhang, D., Zhao, Y., 2024. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 94, 102192. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102192>
 73. Guo, Y., Li, S., Zeng, L.-H., Tan, J., 21.06.2022. Tau-targeting therapy in Alzheimer's disease: critical advances and future opportunities. *Ageing Neurodegener. Dis.* 2, 11. <https://doi.org/10.20517/and.2022.16>
 74. Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T.,

- Krolak-Salmon, P., Rossini, P.M., Ferretti, M.T., Lanman, L., Chadha, A.S., Van Der Flier, W.M., 02.06.2022. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 19, 658–670. <https://doi.org/10.1002/alz.12694>
75. Haass, C., Selkoe, D.J., 02/2007. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 101–112. <https://doi.org/10.1038/nrm2101>
76. Hasecke, F., Niyangoda, C., Borjas, G., Pan, J., Matthews, G., Muschol, M., Hoyer, W., 23.10.2020. Protofibril–Fibril Interactions Inhibit Amyloid Fibril Assembly by Obstructing Secondary Nucleation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 3016–3021. <https://doi.org/10.1002/anie.202010098>
77. Hazegh Fetratjoo, D., Kargar, A., Noroozian, M., 29.06.2023. Aducanumab: an uprising hope with vague horizons. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 59, 85. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00684-w>
78. He, C., Chen, B., Yang, H., Zhou, X., 27.03.2025. The dual role of microglia in Alzheimer's disease: from immune regulation to pathological progression. *Front. Aging Neurosci.* 17, 1554398. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1554398>
79. Heinrich, P.C., Müller, M., Graeve, L. (Eds.), 2014. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. 2014. ed, Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>
80. Herstellung monoklonaler Antikörper [WWW Document], o.A., o.D.. URL <https://de.moleculardevices.com/applications/monoclonal-antibody-production> (accessed 16.04.2025).
81. Hogan, D., Frank, C., 03/2023. Challenges with new treatments for Alzheimer disease: Accelerated approval of aducanumab in the United States raises questions. *Can. Fam. Physician* 69, 160–161. <https://doi.org/10.46747/cfp.6903160>
82. Honhar, P., Matuskey, D., Carson, R.E., Hillmer, A.T., 17.08.2023. Improving SUVR quantification by correcting for radiotracer clearance in tissue. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 44, 296–309. <https://doi.org/10.1177/0271678X231196804>
83. Huang, L., Liu, M., Li, Z., Li, B., Wang, J., Zhang, K., 12/2025. Systematic review of amyloid-beta clearance proteins from the brain to the periphery: implications for Alzheimer's disease diagnosis and therapeutic targets. *Neural Regen. Res.* 20, 3574–3590. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00865>
84. Iliyasu, M.O., Musa, S.A., Oladele, S.B., Iliya, A.I., 11.04.2023. Amyloid-beta aggregation implicates multiple pathways in Alzheimer's disease: Understanding the mechanisms. *Front. Neurosci.* 17, 1081938. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1081938>
85. Inga Haas, Dr. Frank Antwerp, Bijan Fink, Hoda Rezaie, Dr. med. Ibrahim Güler, Milton Meerwein, Maximilian Wolfmeir, Dr. med. Konstantin Zwirlein, Andreas Hahn, Emrah Hircin, 2024. Invagination [WWW Document]. DocCheck Flexikon. URL <https://flexikon.doccheck.com/de/Invagination> (accessed 10.04.25).
86. Ingo Arzt, 14.11.2024. Neues Alzheimer-Medikament: Das könnte der Anfang vom Ende der Demenz sein | ZEIT ONLINE [WWW Document]. URL <https://www.zeit.de/gesundheit/2023-11/neues-alzheimer-medikament-zulassung-lecanemab-leqembi-demenz> (accessed 03.02.25).
87. Jayaprakash, N., Elumalai, K., 16.12.2024. Translational Medicine in Alzheimer's Disease: The Journey of Donanemab From Discovery to Clinical Application. *Chronic Dis. Transl. Med.* 11, 105–116. <https://doi.org/10.1002/cdt3.155>

88. Jeremic, D., Jiménez-Díaz, L., Navarro-López, J.D., 12/2021. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 72, 101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>
89. Jha, N.K., Jha, S.K., Kumar, D., Kejriwal, N., Sharma, R., Ambasta, R.K., Kumar, P., 27.10.2015. Impact of Insulin Degrading Enzyme and Neprilysin in Alzheimer's Disease Biology: Characterization of Putative Cognates for Therapeutic Applications. *J. Alzheimers Dis.* 48, 891–917. <https://doi.org/10.3233/JAD-150379>
90. Jin, Y., Du, Q., Song, M., Kang, R., Zhou, J., Zhang, H., Ding, Y., 11/2024. Amyloid- β -targeting immunotherapies for Alzheimer's disease. *J. Controlled Release* 375, 346–365. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.09.012>
91. Johannesson, M., Söderberg, L., Zachrisson, O., Fritz, N., Kylefjord, H., Gkanatsiou, E., Button, E., Svensson, A.-S., Rachalski, A., Nygren, P., Osswald, G., Lannfelt, L., Möller, C., 09/2024. Lecanemab demonstrates highly selective binding to A β protofibrils isolated from Alzheimer's disease brains. *Mol. Cell. Neurosci.* 130, 103949. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2024.103949>
92. Johnson & Johnson's Posdinemab and Tau Active Immunotherapy Receive U.S. FDA Fast Track Designations for the Treatment of Alzheimer's Disease [WWW Document], 08.01.2025. JNJ.com. URL <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnsons-posdinemab-and-tau-active-immunotherapy-receive-u-s-fda-fast-track-designations-for-the-treatment-of-alzheimers-disease> (accessed 14.05.2025).
93. Jouanne, M., Rault, S., Voisin-Chiret, A.-S., 20.10.2017. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 139, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
94. Kabir, M.T., Uddin, M.S., Mamun, A.A., Jeandet, P., Aleya, L., Mansouri, R.A., Ashraf, G.M., Mathew, B., Bin-Jumah, M.N., Abdel-Daim, M.M., 05.05.2020. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 3272. <https://doi.org/10.3390/ijms21093272>
95. Kane, M., 2012. Lecanemab Therapy and APOE Genotype, in: Pratt, V.M., Scott, S.A., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kattman, B.L., Malheiro, A.J. (Eds.), Medical Genetics Summaries. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
96. Khartabil, N., Awaness, A., 08.02.2025. Targeting Amyloid Pathology in Early Alzheimer's: The Promise of Donanemab-Azbt. *Pharmacy* 13, 23. <https://doi.org/10.3390/pharmacy13010023>
97. Kim, B.-H., Kim, S., Nam, Y., Park, Y.H., Shin, S.M., Moon, M., 27.01.2025. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Transl. Neurodegener.* 14, 6. <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00465-w>
98. Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Chételat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., Nixon, R.A., Jones, D.T., 13.05.2021. Alzheimer disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 7, 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
99. Lai, R., Li, B., Bishnoi, R., 13.09.2024. P-tau217 as a Reliable Blood-Based Marker of Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 12, 1836. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081836>
100. Lai, S.S.M., Ng, K.Y., Koh, R.Y., Chok, K.C., Chye, S.M., 21.04.2021. Endosomal lysosomal dysfunctions in Alzheimer's disease: Pathogenesis and therapeutic interventions. *Metab. Brain Dis.* 36, 1087–1100. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00737-0>

101. Lee, S.J.C., Nam, E., Lee, H.J., Savelieff, M.G., Lim, M.H., 2017. Towards an understanding of amyloid- β oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem. Soc. Rev.* 46, 310–323. <https://doi.org/10.1039/C6CS00731G>
102. Lipman, N.S., Jackson, L.R., Trudel, L.J., Weis-Garcia, F., 01.06.2005. Monoclonal Versus Polyclonal Antibodies: Distinguishing Characteristics, Applications, and Information Resources. *ILAR J.* 46, 258–268. <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.258>
103. Liu, L., 06/2015. Antibody Glycosylation and Its Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins. *J. Pharm. Sci.* 104, 1866–1884. <https://doi.org/10.1002/jps.24444>
104. LoBue, C., Wadsworth, H., Wilmoth, K., Clem, M., Hart, J., Womack, K.B., Didehbani, N., Lacritz, L.H., Rossetti, H.C., Cullum, C.M., 18.11.2016. Traumatic brain injury history is associated with earlier age of onset of Alzheimer disease. *Clin. Neuropsychol.* 31, 85–98. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1257069>
105. Loeffler, D.A., 07.09.2023. Antibody-Mediated Clearance of Brain Amyloid- β : Mechanisms of Action, Effects of Natural and Monoclonal Anti-A β Antibodies, and Downstream Effects. *J. Alzheimers Dis. Rep.* 7, 873–899. <https://doi.org/10.3233/ADR-230025>
106. Lopez-Lee, C., Torres, E.R.S., Carling, G., Gan, L., 17.04.2024. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron* 112, 1208–1221. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.01.024>
107. Madelyn Bowman Rogers, 11.11.2023. Unlocking Blood-Brain Barrier Boosts Immunotherapy Efficacy, Lowers ARIA | ALZFORUM [WWW Document]. Alzforum Netw. Forf Cure. URL <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/unlocking-blood-brain-barrier-boosts-immunotherapy-efficacy-lowers-aria> (accessed 08.04.2025).
108. Matuszyk, M.M., Garwood, C.J., Ferraiuolo, L., Simpson, J.E., Staniforth, R.A., Wharton, S.B., 12.11.2021. Biological and methodological complexities of beta-amyloid peptide: Implications for Alzheimer's disease research. *J. Neurochem.* 160, 434–453. <https://doi.org/10.1111/jnc.15538>
109. Meglio, M., 2024. Dosing Commenced for Phase 1a Study of Anti-Tau Antibody VY-TAU01 in Alzheimer Disease [WWW Document]. Neurol. Live. URL <https://www.neurologylive.com/view/dosing-commenced-phase-1-study-anti-tau-antibody-vy-tau01-alzheimer> (accessed 14.05.2025).
110. Monteiro, C., Toth, B., Brunstein, F., Bobbala, A., Datta, S., Ceniceros, R., Sanabria Bohorquez, S.M., Anania, V.G., Wildsmith, K.R., Schauer, S.P., Lee, J., Dolton, M.J., Ramakrishnan, V., Abramzon, D., Teng, E., Lauriet investigators, 29.08.2023. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. *Neurology* 101, e1391–e1401. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207663>
111. Montine, T.J., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Hyman, B.T., 20.11.2011. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 123, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>
112. Mullard, A., 01.11.2024. Anti-tau antibody stumbles in phase II Alzheimer trial. *Nat. Rev. Drug Discov.* 23, 883–883. <https://doi.org/10.1038/d41573-024-00180-7>

113. Murphy, K., Weaver, C., 2018. Janeway Immunologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4>
114. Muschol, M., Hoyer, W., 09.02.2023. Amyloid oligomers as on-pathway precursors or off-pathway competitors of fibrils. *Front. Mol. Biosci.* 10, 1120416. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1120416>
115. Naseri, N.N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., Luo, W., 13.07.2019. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 705, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.022>
116. Neațu, M., Covaliu, A., Ioniță, I., Jugurt, A., Davidescu, E.I., Popescu, B.O., 29.12.2023. Monoclonal Antibody Therapy in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics* 16, 60. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010060>
117. Ngun, T.C., Ghahramani, N., Sánchez, F.J., Bocklandt, S., Vilain, E., 04/2011. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 32, 227–246. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.10.001>
118. Niu, Z., Gui, X., Feng, S., Reif, B., 18.06.2024. Aggregation Mechanisms and Molecular Structures of Amyloid- β in Alzheimer's Disease. *Chem. – Eur. J.* 30, e202400277. <https://doi.org/10.1002/chem.202400277>
119. Nolte, J., Ostendorf, N., Antwerpes, F., Feist, J., o.D. Anti-Drug-Antikörper [WWW Document]. DocCheck Flexikon. URL <https://flexikon.doccheck.com/de/Anti-Drug-Antik%C3%B6rper> (accessed 09.06.25).
120. transGen Off-target Effekte [WWW Document], o.D. transGEN. URL <https://www.transgen.de/lexikon/2804.off-target-effekte.html> (accessed 22.06.2025).
121. Padda, I.S., Parmar, M., 01/2025. Aducanumab, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
122. Pardridge, W.M., 10.07.2023. Receptor-mediated drug delivery of bispecific therapeutic antibodies through the blood-brain barrier. *Front. Drug Deliv.* 3, 1227816. <https://doi.org/10.3389/fddev.2023.1227816>
123. Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., Malaplate, C., Yen, F.T., Arab-Tehrany, E., 08.11.2022. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
124. Peng, Y., Jin, H., Xue, Y.-H., Chen, Q., Yao, S.-Y., Du, M.-Q., Liu, S., 03.08.2023. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front. Aging Neurosci.* 15, 1206572. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1206572>
125. Peralta Reyes, F.S., Willbold, D., Schröder, G.F., Gremer, L., 18.01.2025. Le-canemab binds to transgenic mouse model-derived amyloid- β fibril structures resembling Alzheimer's disease type-I, type-II and Arctic folds. <https://doi.org/10.1101/2025.01.17.633637>
126. Perneczky, R., Jessen, F., Grimmer, T., Levin, J., Flöel, A., Peters, O., Froelich, L., 13.01.2023. Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer's disease. *Brain* 146, 842–849. <https://doi.org/10.1093/brain/awad005>
127. Philo, J., Arakawa, T., 01.06.2009. Mechanisms of Protein Aggregation. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 10, 348–351. <https://doi.org/10.2174/138920109788488932>
128. Porsteinsson, A.P., Isaacson, R.S., Knox, S., Sabbagh, M.N., Rubino, I., 09.06.2021. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J. Prev. Alzheimers Dis.*

- 1–16. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
129. Quan, Y., Möller, T., Weinstein, J.R., 16.10.2009. Regulation of Fc γ receptors and immunoglobulin G-mediated phagocytosis in mouse microglia. *Neurosci. Lett.* 464, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.08.013>
130. Rambaran, R.N., Serpell, L.C., 25.11.2008. Amyloid fibrils: Abnormal protein assembly. *Prion* 2, 112–117. <https://doi.org/10.4161/pri.2.3.7488>
131. Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J., Reddy, P.H., 25.10.2022. Phosphorylated Tau in Alzheimer’s Disease and Other Tauopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 12841. <https://doi.org/10.3390/ijms232112841>
132. Reiman, E.M., 13.02.2023. Drug trial for Alzheimer’s disease is a game changer. *Nature* 615, 42–43. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00393-7>
133. Ostendorf, N., Reh, F., Pepaj, G., Antwerpes, A., van den Höfel, N., Zimmermann, N. Badiyi, B. Bekisoglu, A. Weil, K. o.D. AMPA-Rezeptor [WWW Document]. DocCheck Flexikon. URL <https://flexikon.doccheck.com/de/AMPA-Rezeptor> (accessed 23.06.25).
134. Reh, F., Kunze R., Antwerpes, F., Nolte, J. Fink, Bijan., Winter, J., Clathrin [WWW Document]. DocCheck Flexikon. https://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Artikel_Autoren/Clathrin (accessed 23.06.2025).
135. Roda, A., Serra-Mir, G., Montoliu-Gaya, L., Tiessler, L., Villegas, S., 08/2022. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer’s disease. *Neural Regen. Res.* 17, 1666. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332127>
136. Saeed, A., Lopez, O., Cohen, A., Reis, S.E., 06.11.2023. Cardiovascular Disease and Alzheimer’s Disease: The Heart–Brain Axis. *J. Am. Heart Assoc.* 12, e030780. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030780>
137. Schauer, S.P., Toth, B., Lee, J., Honigberg, L.A., Ramakrishnan, V., Jiang, J., Kollmorgen, G., Bayfield, A., Wild, N., Hoffman, J., Ceniceros, R., Dolton, M., Bohórquez, S.M.S., Hoogenraad, C.C., Wildsmith, K.R., Teng, E., Monteiro, C., Anania, V., Yeh, F.L., 18.11.2024. Pharmacodynamic effects of semorinemab on plasma and CSF biomarkers of Alzheimer’s disease pathophysiology. *Alzheimers Dement.* 20, 8855–8866. <https://doi.org/10.1002/alz.14346>
138. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M.M.B., De Strooper, B., Frisoni, G.B., Salloway, S., Van Der Flier, W.M., 30.07.2016. Alzheimer’s disease. *The Lancet* 388, 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
139. Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., Cummings, J., Van Der Flier, W.M., 30.04.2021. Alzheimer’s disease. *The Lancet* 397, 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
140. Schreiner, T.G., Croitoru, C.G., Hodorog, D.N., Cuciureanu, D.I., 15.05.2024. Passive Anti-Amyloid Beta Immunotherapies in Alzheimer’s Disease: From Mechanisms to Therapeutic Impact. *Biomedicines* 12, 1096. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051096>
141. Schützmann, M.P., Hasecke, F., Bachmann, S., Zielinski, M., Hänsch, S., Schröder, G.F., Zempel, H., Hoyer, W., 30.07.2021. Endo-lysosomal A β concentration and pH trigger formation of A β oligomers that potently induce Tau missorting. *Nat. Commun.* 12, 4634. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24900-4>
142. Sha, S., Ren, L., Xing, X., Guo, W., Wang, Y., Li, Y., Cao, Y., Qu, L., 29.01.2025 i.E.2026. Recent advances in immunotherapy targeting amyloid-beta and tauopathies in Alzheimer’s disease. *Neural Regen. Res.* 21, 577–587.

- <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00846>
143. Shen, H., Liu, K., Kong, F., Ren, M., Wang, X., Wang, S., 01.09.2024. Strategies for measuring concentrations and forms of amyloid-β peptides. *Biosens. Bioelectron.* 259, 116405. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116405>
 144. Shepard, H.M., Phillips, G.L., Thanos, C.D., Feldmann, M., 17.06.2017. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin. Med.* 17, 220–232. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>
 145. Silvestro, S., Valeri, A., Mazzon, E., 11.02.2022. Aducanumab and Its Effects on Tau Pathology: Is This the Turning Point of Amyloid Hypothesis? *Int. J. Mol. Sci.* 23, 2011. <https://doi.org/10.3390/ijms23042011>
 146. Sinsky, J., Pichlerova, K., Hanes, J., 26.08.2021. Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 9207. <https://doi.org/10.3390/ijms22179207>
 147. Snyder, H.M., Asthana, S., Bain, L., Brinton, R., Craft, S., Dubal, D.B., Espeland, M.A., Gatz, M., Mielke, M.M., Raber, J., Rapp, P.R., Yaffe, K., Carrillo, M.C., 26.09.2016. Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. *Alzheimers Dement.* 12, 1186–1196. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.004>
 148. Spektrum.de, o.A. o.D. Acetylcholin [WWW Document]. URL <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/acetylcholin/69> (accessed 03.02.2025).
 149. Suzuki, M., Kato, C., Kato, A., 15.06.2015. Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J. Toxicol. Pathol.* 28, 133–139. <https://doi.org/10.1293/tox.2015-0031>
 150. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., Nair, M., 19.07.2019. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomedicine* 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
 151. Todd, T.W., Islam, N.N., Cook, C.N., Caulfield, T.R., Petrucelli, L., 17.07.2024. Cryo-EM structures of pathogenic fibrils and their impact on neurodegenerative disease research. *Neuron* 112, 2269–2288. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.05.012>
 152. Tolar, M., Hey, J., Power, A., Abushakra, S., 14.06.2021. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 6355. <https://doi.org/10.3390/ijms22126355>
 153. Twarowski, B., Herbet, M., 30.03.2023. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
 154. Van Dyck, C.H., Kahl, A., Abelian, G., Donovan, M., Ahuja, M., Watson, D., Ossenkoppele, R., Iwatsubo, T., Hansson, O., 09.01.2025. TargetTau-1: Design of a phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of BMS-986446, an anti-MTBR tau monoclonal antibody, in patients with early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 20, e094677. <https://doi.org/10.1002/alz.094677>
 155. Van Dyck, C.H., Swanson, C.J., Aisen, P., Bateman, R.J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L.D., Iwatsubo, T., 29.11.2022. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 388, 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 156. Van Olst, L., Simonton, B., Edwards, A.J., Forsyth, A.V., Boles, J., Jamshidi, P., Watson,

- T., Shepard, N., Krainc, T., Argue, B.M., Zhang, Z., Kuruvilla, J., Camp, L., Li, M., Xu, H., Norman, J.L., Cahan, J., Vassar, R., Chen, J., Castellani, R.J., Nicoll, J.A., Boche, D., Gate, D., 06.03.2025. Microglial mechanisms drive amyloid- β clearance in immunized patients with Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 31, 1604–1616. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03574-1>
157. Van Zeggeren, I.E., Ter Horst, L., Heijst, H., Teunissen, C.E., Van De Beek, D., Brouwer, M.C., 19.08.2022. Neurofilament light chain in central nervous system infections: a prospective study of diagnostic accuracy. *Sci. Rep.* 12, 14140. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17643-9>
158. Vermunt, L., Sikkes, S.A.M., van den Hout, A., Handels, R., Bos, I., van der Flier, W.M., Kern, S., Ousset, P.-J., Maruff, P., Skoog, I., Verhey, F.R.J., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Wallin, Å.K., Olde Rikkert, M., Soininen, H., Spiru, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Scheltens, P., Muniz-Terrera, G., Visser, P.J., Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative, AIBL Research Group, ICTUS/DSA study groups, 01.06.2019. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 15, 888–898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>
159. Vogt, A.-C.S., Jennings, G.T., Mohsen, M.O., Vogel, M., Bachmann, M.F., 15.02.2023. Alzheimer's Disease: A Brief History of Immunotherapies Targeting Amyloid β . *Int. J. Mol. Sci.* 24, 3895. <https://doi.org/10.3390/ijms24043895>
160. Wang, W., Nema, S., Teagarden, D., 10.05.2010. Protein aggregation—Pathways and influencing factors. *Int. J. Pharm.* 390, 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.02.025>
161. Wicker, A., Shriram, J., Decourt, B., Sabbagh, M.N., 08.10.2024. Passive Anti-amyloid Beta Monoclonal Antibodies: Lessons Learned over Past 20 Years. *Neurol. Ther.* 13, 1571–1595. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00664-z>
162. Willbold, D., Strodel, B., Schröder, G.F., Hoyer, W., Heise, H., 17.06.2021. Amyloid-type Protein Aggregation and Prion-like Properties of Amyloids. *Chem. Rev.* 121, 8285–8307. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00196>
163. Yue, Q., Li, S., Lei, C.L., Wan, H., Zhang, Z., Hoi, M.P.M., 16.12.2024 i.E. 2026. Insights into the transcriptomic heterogeneity of brain endothelial cells in normal aging and Alzheimer's disease. *Neural Regen. Res.* 21, 569–576. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00695>
164. Zago, W., Buttini, M., Comery, T.A., Nishioka, C., Gardai, S.J., Seubert, P., Games, D., Bard, F., Schenk, D., Kinney, G.G., 22.02.2012. Neutralization of Soluble, Synaptotoxic Amyloid β Species by Antibodies Is Epitope Specific. *J. Neurosci.* 32, 2696–2702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1676-11.2012>
165. MedChemExpress o.A. o.D. | Zagotenemab (LY33003560) | Humanized Anti-tau Antibody | MedChemExpress [WWW Document], o.A. o.D. MedchemExpress.com. URL <https://www.medchemexpress.com/zagotenemab.html> (accessed 15.05.2025).
166. Zanjani, A.A.H., Reynolds, N.P., Zhang, A., Schilling, T., Mezzenga, R., Berryman, J.T., 05.11.2019. Kinetic Control of Parallel versus Antiparallel Amyloid Aggregation via Shape of the Growing Aggregate. *Sci. Rep.* 9, 15987. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52238-x>
167. Zhang, S., Crossley, C.A., Yuan, Q., 07.10.2024. Neuronal Vulnerability of the Entorhinal Cortex to Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Br. J. Biomed. Sci.* 81, 13169. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2024.13169>

168. Zhang, X., Fu, Z., Meng, L., He, M., Zhang, Z., 13.11.2018. The Early Events That Initiate β -Amyloid Aggregation in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 10, 359. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00359>
169. Zheng, H., Sun, H., Cai, Q., Tai, H.-C., 02.05.2024. The Enigma of Tau Protein Aggregation: Mechanistic Insights and Future Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 25, 4969. <https://doi.org/10.3390/ijms25094969>
170. Zhou, X., Shi, Q., Zhang, X., Gu, L., Li, J., Quan, S., Zhao, X., Li, Q., 22.05.2023. ApoE4-mediated blood-brain barrier damage in Alzheimer's disease: Progress and prospects. *Brain Res. Bull.* 199, 110670. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110670>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A β Entstehung und Ablagerung (Ballard et al., 2011).....	7
Abbildung 2: Uhrentest (Dr. Anne Pfitzer-Bilsing, o.D.)	11
Abbildung 3: Neurobildgebende Biomarker zur Diagnose und Charakterisierung von AD (Knopman et al. 2021., Passeri et al., 2022)	12
Abbildung 4: Übersicht über die Biomarker in verschiedenen klinischen Phänotypen von AD (Dubois et al., 2023).....	14
Abbildung 5: Darstellung der A β -Produktion und Aggregation (Lee et al., 2017)	18
Abbildung 6: A β 42-Fibrillen mittels Elektronenmikroskope (Willbold et al., 2021)	20
Abbildung 7: Unterschiedliche Formen von A β -Plaques (Almeida et al., 2025)	24
Abbildung 8: Aufbau und Isoformen des Tau-Proteins (Almeida et al., 2025)	26
Abbildung 9: Zusammenfassung der Tau-Aggregation (Jouanne et al., 2017).....	29
Abbildung 10: Struktur und Bildung von PHFs, FHs (Fitzpatrick et al., 2017)	30
Abbildung 11: Struktur von Antikörpern (Murphy and Weaver, 2018)	31
Abbildung 12: Vermutete Tau-Antikörper Mechanismen (Congdon and Sigurdsson, 2018)..	47
Abbildung 13: Interaktion zwischen Aducanumab und A β (Barrera-Ocampo, 2024).....	48
Abbildung 14: Wirkmechanismus von Aducanumab (Esang and Gupta, 2021).....	50
Abbildung 15: Wirkmechanismus von Lecanemab (Chowdhury and Chowdhury, 2023).....	52
Abbildung 16: Lecanemab Wirkung (Reiman, 2023).....	54
Abbildung 17: Wirkmechanismus von Donanemab (Jayaprakash and Elumalai, 2024)	56

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Nergis Öztürk, geboren am [REDACTED] versichere an Eides statt, dass die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Inhalte und Abbildungen wurden als solche kenntlich gemacht.

Zur Korrektur und Überprüfung von Rechtschreibung und Grammatik wurde ChatGPT von Open AI als Hilfsmittel verwendet. Inhaltliche, fachliche oder argumentative Änderungen wurden durch das Programm nicht vorgenommen

Düsseldorf, 24.06.2025

Ort, Datum

Unterschrift

