



Geschlechterunterschiede bei der Alzheimer Krankheit

Mit dem Schwerpunkt auf das weibliche Geschlecht

Warum Geschlecht bei Alzheimer wichtig ist

Geschlechtsunterschiede entstehen durch Hormone (z. B. Östrogen) *und* Gene (z. B. X-/Y-Chromosomen).

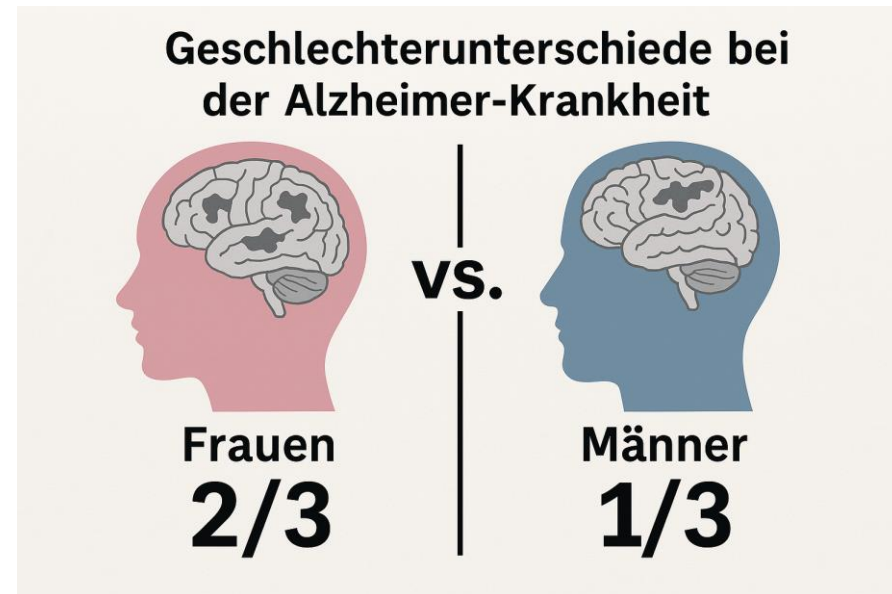
- Diese beeinflussen Prozesse wie:
 - ◆ Entzündungen im Gehirn
 - ◆ Zellenergie & Stoffwechsel
 - ◆ Abbau von Proteinen (Autophagie)
 - ◆ Mikrobiom im Darm



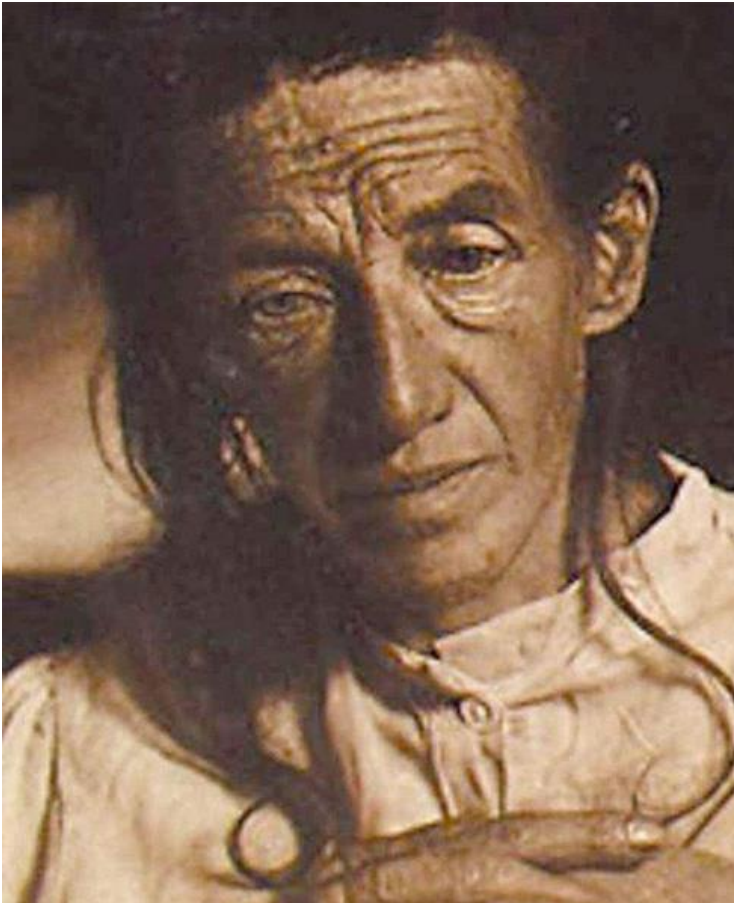
Einführung – Geschlecht und Alzheimer: Historie & Forschungslücken

Alzheimer ist die häufigste Form der Demenz

- 2/3 der Betroffenen sind Frauen
- Lebenszeitrisiko:
 - Frauen: 1 zu 5
 - Männer: 1 zu 10
- Geschlecht beeinflusst:
 - Risikofaktoren
 - Krankheitsmechanismen



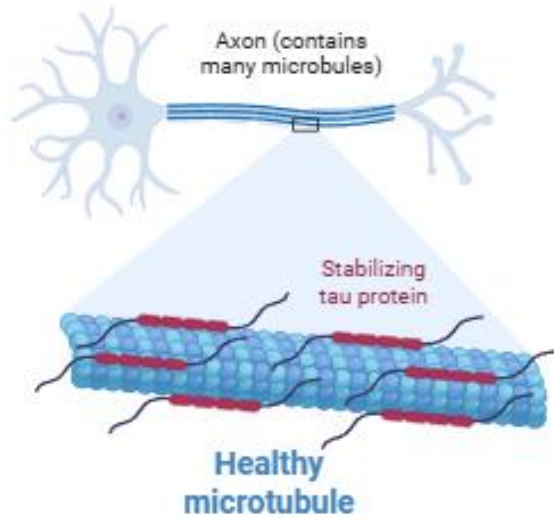
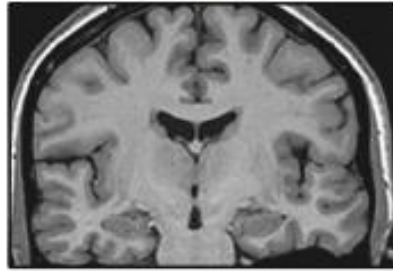
Historischer Hintergrund



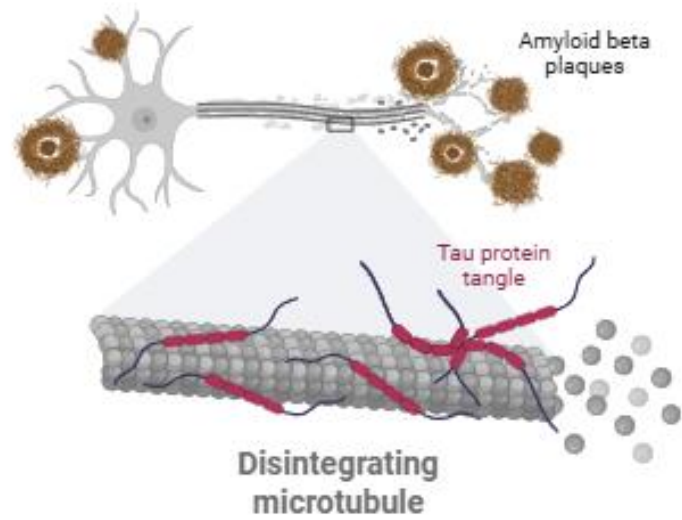
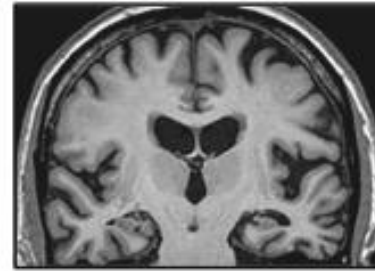
- Auguste Deter – Die erste Alzheimer-Patientin
- **Auguste Deter (1850–1906)** war die erste Patientin, bei der die Alzheimer-Krankheit diagnostiziert wurde.
- Im Alter von 51 Jahren zeigte sie starke **Gedächtnisprobleme, Verwirrtheit** und **Wahnvorstellungen**.
- Sie wurde 1901 in die Frankfurter Anstalt eingeliefert und dort von **Dr. Alois Alzheimer** intensiv betreut.
- Alzheimer dokumentierte ihre Symptome genau – u. a. sprachliche Aussetzer und Orientierungsverlust.
- Zitat der Patientin: *„Ich habe mich sozusagen verloren.“*
- Nach ihrem Tod 1906 untersuchte **Alois Alzheimer ihr Gehirn**:
 - Entdeckte **Ablagerungen (Plaques)** und **Zellveränderungen (Neurofibrillen)**
 - Diese Befunde wurden 1906 auf einem Fachkongress vorgestellt – die Krankheit erhielt später seinen Namen.

Pathology of Alzheimer's Disease

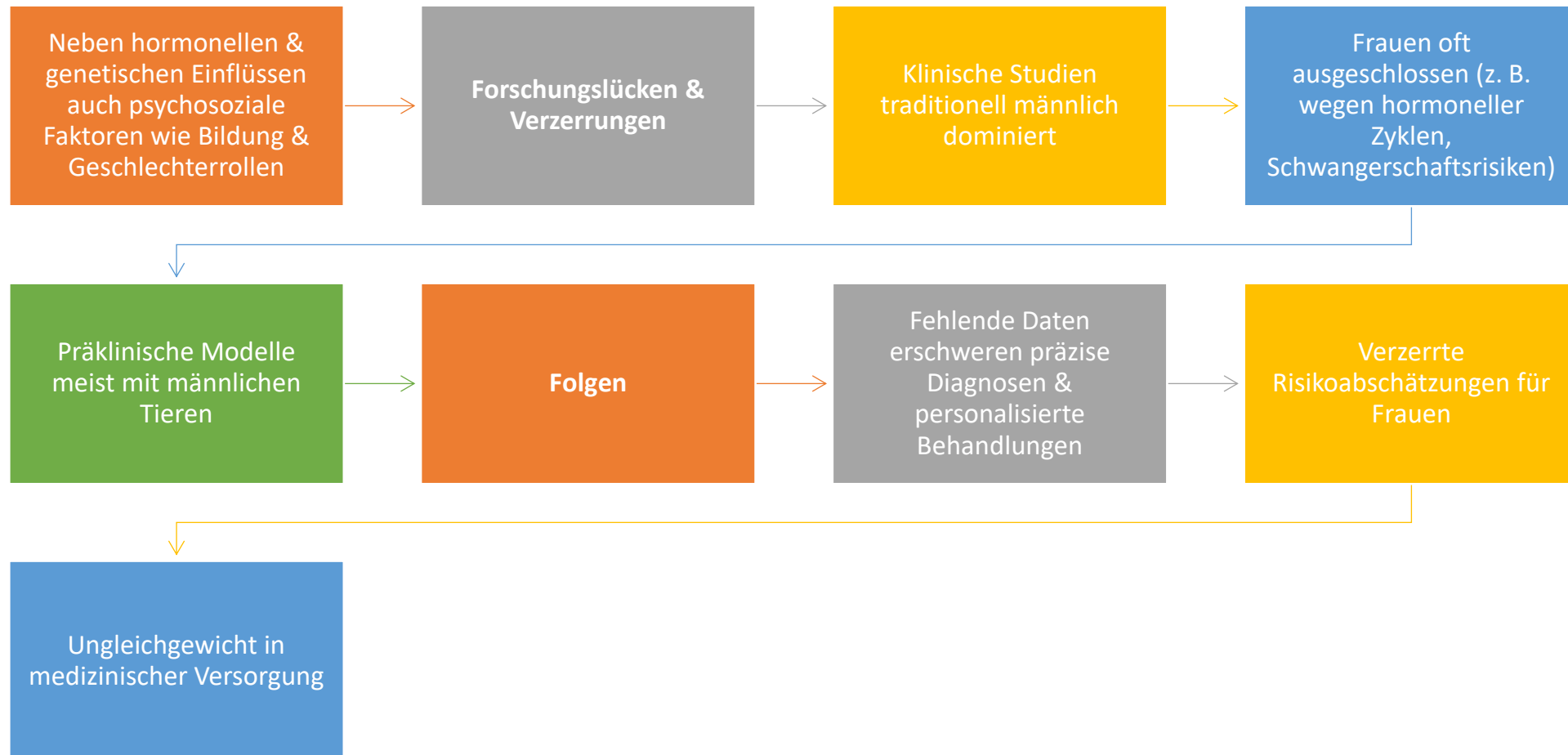
Healthy brain



Alzheimer's brain



Einführung – Geschlecht und Alzheimer: Forschungslücken



Geschlechtschromosomen &
Sexualhormone – Zwei Säulen
biologischer Unterschiede

Gonadale Sexualhormone

- Produziert von Eierstöcken oder Hoden
- Manipulierbar durch z. B. Hormonentzug (Gonadektomie) oder externe Hormonzufuhr
- Zentrale Hormone: **Östrogen, Testosteron, Progesteron**

Geschlechtschromosomen (XX vs. XY)

- Tragen genetische Programme zur Geschlechtsdifferenzierung und Krankheitsanfälligkeit

Einfluss von Sexualhormonen auf das Alzheimer-Risiko

Der Östrogenverlust nach der Menopause reduziert den Schutz des Gehirns vor Schäden und erhöht dadurch das Alzheimer-Risiko bei Frauen.

Menopause als einschneidender hormoneller Übergang (Dauer: ~14 Jahre)

Perimenopause (1–4 Jahre): starke Schwankungen des Östrogenspiegels

Störung molekularer Prozesse:

- Entzündungsreaktionen
- Stoffwechsel
- sensorische Verarbeitung

Verlust von Ovarialhormonen gilt als **Schlüsselfaktor weiblicher Anfälligkeit** für Alzheimer!

Einfluss von Sexualhormonen auf das Alzheimer-Risiko

LH (Luteinisierendes Hormon) & FSH
(Follikelstimulierendes Hormon)

Nach der **Menopause** steigen LH- und FSH-Werte bei Frauen stark an

FSH kann **Amyloid-Ablagerungen** im Gehirn fördern

→ Das kann den **Gedächtnisabbau** bei Alzheimer verstärken

Einfluss von Sexualhormonen auf das Alzheimer-Risiko

Östrogen wirkt schützend auf das Gehirn

Das Gehirn hat **viele Östrogen-Rezeptoren**, besonders in Gedächtnisregionen

In Tierversuchen zeigte Östrogen:

- Weniger schädliches Amyloid (A β)
- Schutz vor Tau-Proteinen (die bei Alzheimer verklumpen)

Der Schutz erfolgt u. a. über den **Stoffwechsel von APP**, einem Vorläufer von Amyloid

Fazit: Nicht nur Östrogen, auch andere Hormone wie FSH können Alzheimer beeinflussen – besonders nach der Menopause.

Hormonersatztherapie (HRT)

Frühere Studien: Reduktion des Demenzrisikos um bis zu **34 %**

Inkonsequente Ergebnisse in klinischen Studien:

- Risiko bei >60-Jährigen ↑
- Jüngere Frauen: mögliche Schutzwirkung (sog. „**Window of Opportunity**“)

Frühzeitiger HRT-Beginn bei APOE4-Trägerinnen → bessere Kognition, größere Hippocampus-Volumen

Entfernung der Eierstöcke vor der Menopause

- Erhöhtes Risiko für:
 - Demenz
 - Atrophie im entorhinalen Kortex & der Amygdala

Hormonersatztherapie (HRT)

Beginn: Am besten unmittelbar oder kurz nach Beginn der Menopause (innerhalb der sogenannten „kritischen Zeitspanne“ von etwa 5 Jahren nach der letzten Periode).

Dauer: Ideal sind etwa 3 bis 5 Jahre, da längere Anwendungen mit erhöhten Risiken (z. B. Brustkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) verbunden sein können.

Wichtig: Die Therapie sollte individuell mit dem Arzt besprochen werden, da Nutzen und Risiken je nach Patientin variieren.

Risiken der Hormonersatztherapie (HRT) & neuere Präparate

Klassische HRT-Risiken:

- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei längerem Gebrauch
- Erhöhtes Risiko für Thrombosen, Schlaganfälle und Herzinfarkte
- Nebenwirkungen: Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Übelkeit

Neuere Entwicklungen:

- Lokal angewendete Therapien (z.B. Vaginalcremes) mit weniger Nebenwirkungen
- Bioidentische Hormone als verträglichere Alternative
- Alternative Verabreichung (Pflaster, Gele) reduziert Nebenwirkungen
- Individuelle Dosierung zur Minimierung von Risiken

Wichtig:

- Therapieentscheidung individuell und mit ärztlicher Kontrolle treffen

APOE4 und Alzheimer- Risiko bei Frauen

APOE4 ist eine Genvariante, die das Alzheimer-Risiko erhöht

Frauen mit APOE4 haben ein **höheres Risiko** für Alzheimer als Männer mit derselben Genvariante

APOE4 verstärkt bei Frauen die Ansammlung von **schädlichen Eiweißablagerungen (Amyloid und Tau)** im Gehirn

APOE4 und Alzheimer- Risiko bei Frauen

Warum sind Frauen besonders betroffen?

- Wechselwirkungen zwischen APOE4 und **weiblichen Hormonen (z. B. Östrogen)**
- Hormonveränderungen in den Wechseljahren können APOE4-bedingte Schäden verstärken
- Frauen zeigen oft stärkere kognitive Verschlechterung bei APOE4-Trägerinnen

Bedeutung für Pflege und Betreuung

- Frühe Erkennung von APOE4 bei Frauen kann helfen, gezielte Vorsorge und Betreuung anzubieten
- Wichtig: Auf individuelle Risikofaktoren und Symptome achten

Fazit: APOE4 erhöht bei Frauen das Alzheimer-Risiko stärker – deshalb sind geschlechtsspezifische Ansätze wichtig.

Geschlechtschromosomen und Alzheimer

- Frauen haben **2 X-Chromosomen**, Männer nur 1.
- Eines der X-Chromosomen bei Frauen wird meistens ausgeschaltet (inaktiviert).
- Aber ca. **23 % der Gene** auf dem zweiten X bleiben aktiv – das bedeutet: Frauen haben mehr von diesen Genen.
- Auf dem X-Chromosom sind über **1.000 Gene**, viele wichtig für:
 - **Immunsystem** (z. B. Abwehr von Krankheiten)
 - **Gehirnentwicklung** (z. B. wie das Gehirn wächst und funktioniert)



Geschlechtschromosomen und Alzheimer

Y-Chromosom (nur bei Männern):

- Hat nur wenige aktive Gene, viele sind funktionslos (Pseudogene).
- Nur etwa 54 Gene sind bei X und Y ähnlich.

Fazit:

Unterschiede in der Genaktivität auf den Geschlechtschromosomen können erklären, warum Männer und Frauen unterschiedlich anfällig für Alzheimer sind oder unterschiedlich widerstandsfähig dagegen.





Warum Alzheimer Frauen und Männer unterschiedlich trifft

Frauen

- Haben **zwei X-Chromosomen** → mehr Schutz, aber auch mehr Risiko
- Vor der Menopause: **Schützende Hormone** wie Östrogen
- Nach der Menopause:
 - Hormone nehmen ab
 - Manche Gene werden **aktiver und belasten das Gehirn**
 - → **Höheres Alzheimer-Risiko**

Warum Alzheimer Frauen und Männer unterschiedlich trifft

Männer

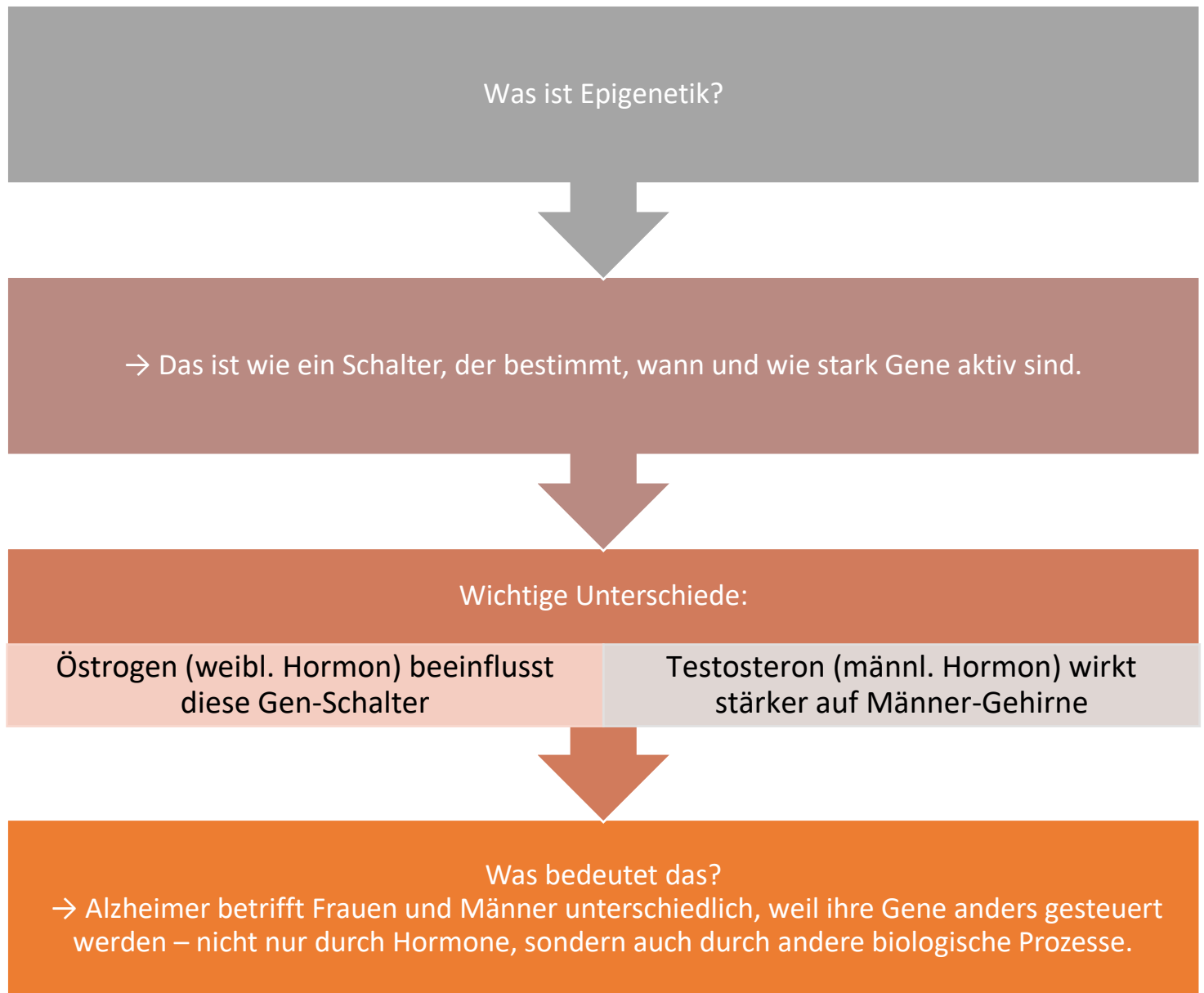
Haben ein X- und ein Y-Chromosom

Das Y-Chromosom hilft dem Immunsystem

Mit dem Alter:

- Teile des Y-Chromosoms gehen **in Abwehrzellen verloren**
- Das Immunsystem wird **schwächer**
- → **Höheres Alzheimer-Risiko**

Epigenetische Regulation



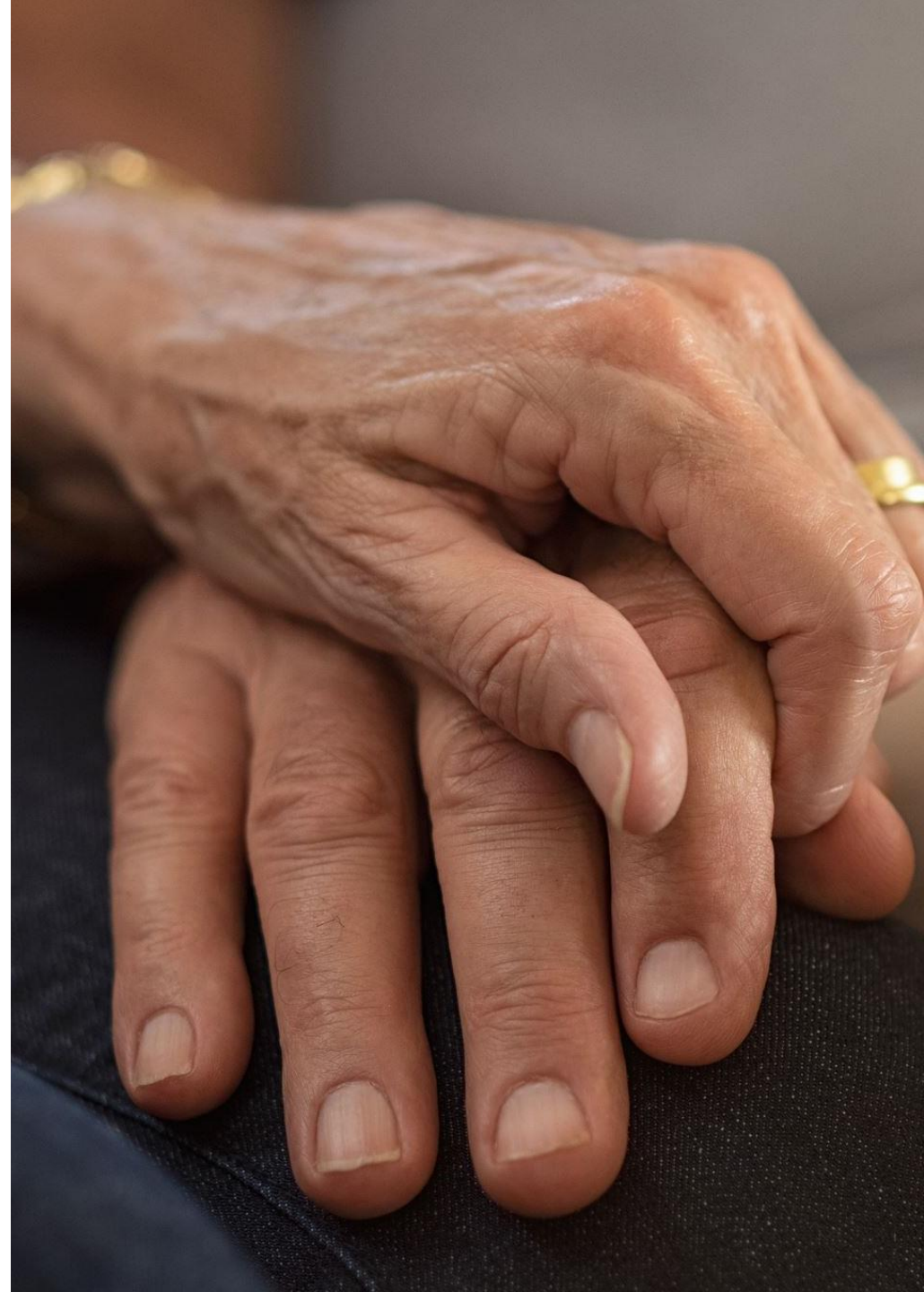
Geschlechtsunterschiede im Alterungsprozess

Altern ist der größte Risikofaktor. Je älter ein Mensch wird, desto höher ist das Risiko für Alzheimer!

Warum fördert Altern Alzheimer?

- **Energieproduktion lässt nach (Mitochondrien)**
- **Zellen werden „müde“ – sie teilen sich nicht mehr**
- **Gene werden instabil**
- **Schutzmechanismen gegen fehlerhafte Proteine versagen**
- **Das Immunsystem wird schwächer**

Diese Prozesse verlaufen **bei Frauen und Männern unterschiedlich!**



Alzheimer: Männer & Frauen – Unterschiede im Immunsystem

Was machen Mikroglia?

→ Sie sind wie Polizisten im Gehirn:

Sie räumen Abfall weg und bekämpfen Entzündungen.

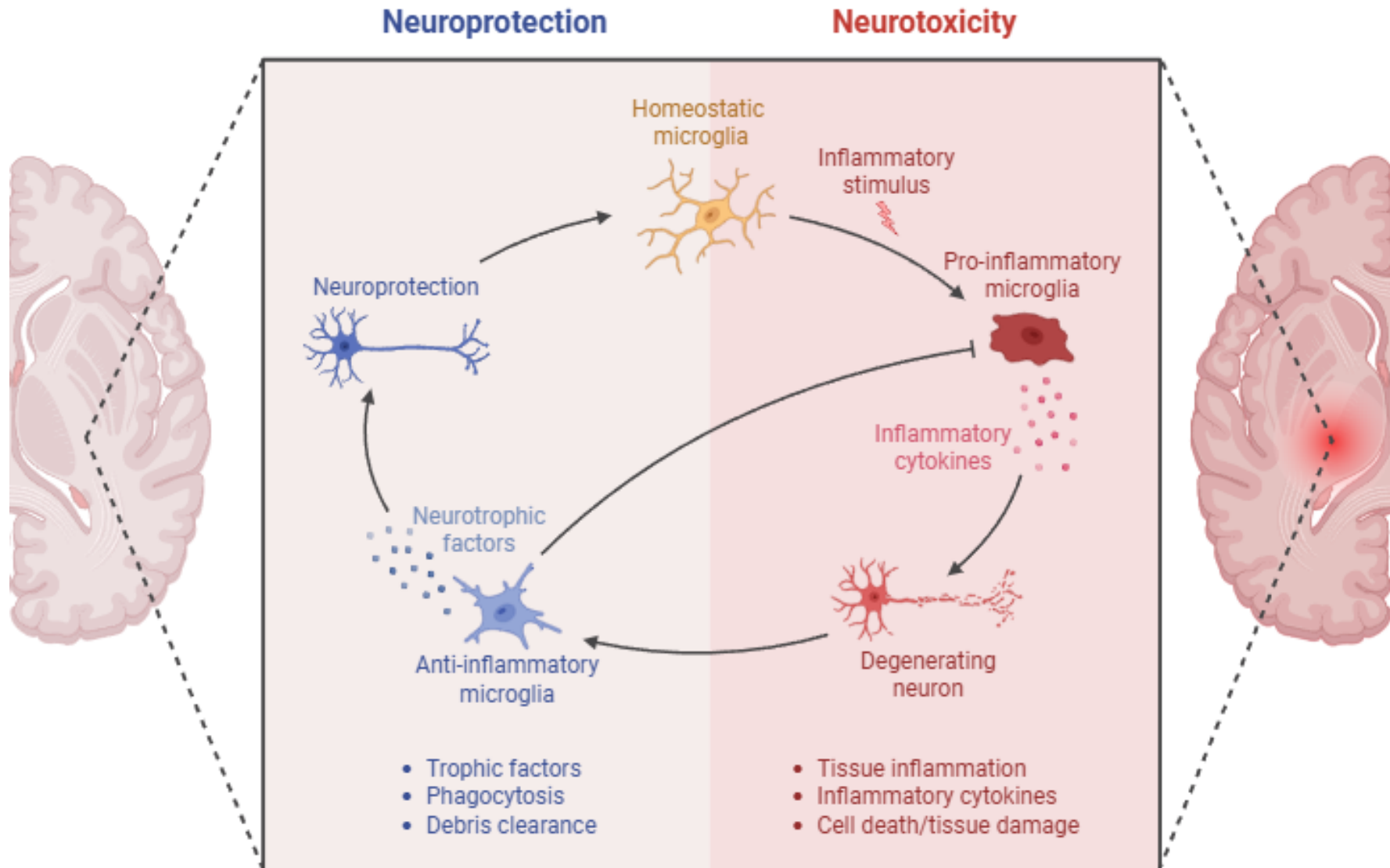
Bei Männern:

- Mikroglia **reagieren stärker**, wenn etwas „brennt“ (Entzündung)
- Sie schicken **viele Alarmsignale** aus (z. B. IL-1B)

Bei Frauen:

- Das Hormon **Östrogen** macht Mikroglia **noch aktiver**
- Folge:
 - **Mehr Ablagerungen (Plaques)**
 - **Mehr Gedächtnisprobleme**
 - **Besonders bei bestimmten Genen wie APOE4**

Roles of Microglia in Neuroinflammation



Stoffwechsel und Mitochondrien bei Alzheimer

Stoffwechselprobleme sind wichtig bei Alterung und Alzheimer.

Schon bevor Gedächtnisprobleme auftreten, verändert sich der Stoffwechsel im Gehirn, vor allem die Energieproduktion in den Mitochondrien (die „Kraftwerke“ der Zellen).

Alzheimer-Patienten nehmen weniger Zucker im Gehirn auf, das zeigt sich in speziellen Hirnbildern (PET).

Diese Veränderungen können helfen, den Übergang von leichten Gedächtnisproblemen zur Alzheimer-Krankheit vorherzusagen.

Stoffwechsel und Mitochondrien bei Alzheimer

Unterschiede zwischen
Männern und Frauen

Ältere Frauen haben oft ein
„jünger“ wirkendes Gehirn
im Stoffwechsel als Männer.

Frauen behalten im frühen
Krankheitsstadium oft
besser ihr Gedächtnis.

Frauen vor der Menopause
haben stärkeren Schutz
durch Antioxidantien und
weniger schädliche
Moleküle (ROS).

Nach der Menopause sinkt
das Östrogen, dieser Schutz
geht verloren, schädliche
Stoffe steigen.

Stoffwechsel und Mitochondrien bei Alzheimer



Mitochondrien und Östrogen

- Frauen haben meist **aktivere Mitochondrien**, die mehr Energie produzieren.
- Östrogen **unterstützt** die Energieproduktion und **schützt** die Mitochondrien.
- Bei Tieren zeigen sich ähnliche Unterschiede: **weibliche Gehirne arbeiten effizienter**.
- Entfernt man bei AD-Mäusen die Eierstöcke (Ovarektomie), verschlechtert sich die Energieproduktion, das Alzheimer-Protein steigt – Östrogen kann das verbessern.

Geschlechtsunterschiede in der Autophagie

Autophagie und Alzheimer – Einfach erklärt

- Autophagie ist der **natürliche Reinigungsprozess der Zelle**, der schädliche Stoffe abbaut.
- Mit dem Alter und bei Alzheimer funktioniert diese Reinigung schlechter, es sammeln sich schädliche Eiweiße an.

Unterschiede bei Frauen und Männern:

- Frauen haben weniger Autophagie als Männer, dadurch mehr schädliche Ablagerungen im Gehirn.
- Besonders Frauen mit bestimmten Risikofaktoren (z.B. APOE4) sind betroffen.

Geschlechtsunterschiede in der Autophagie

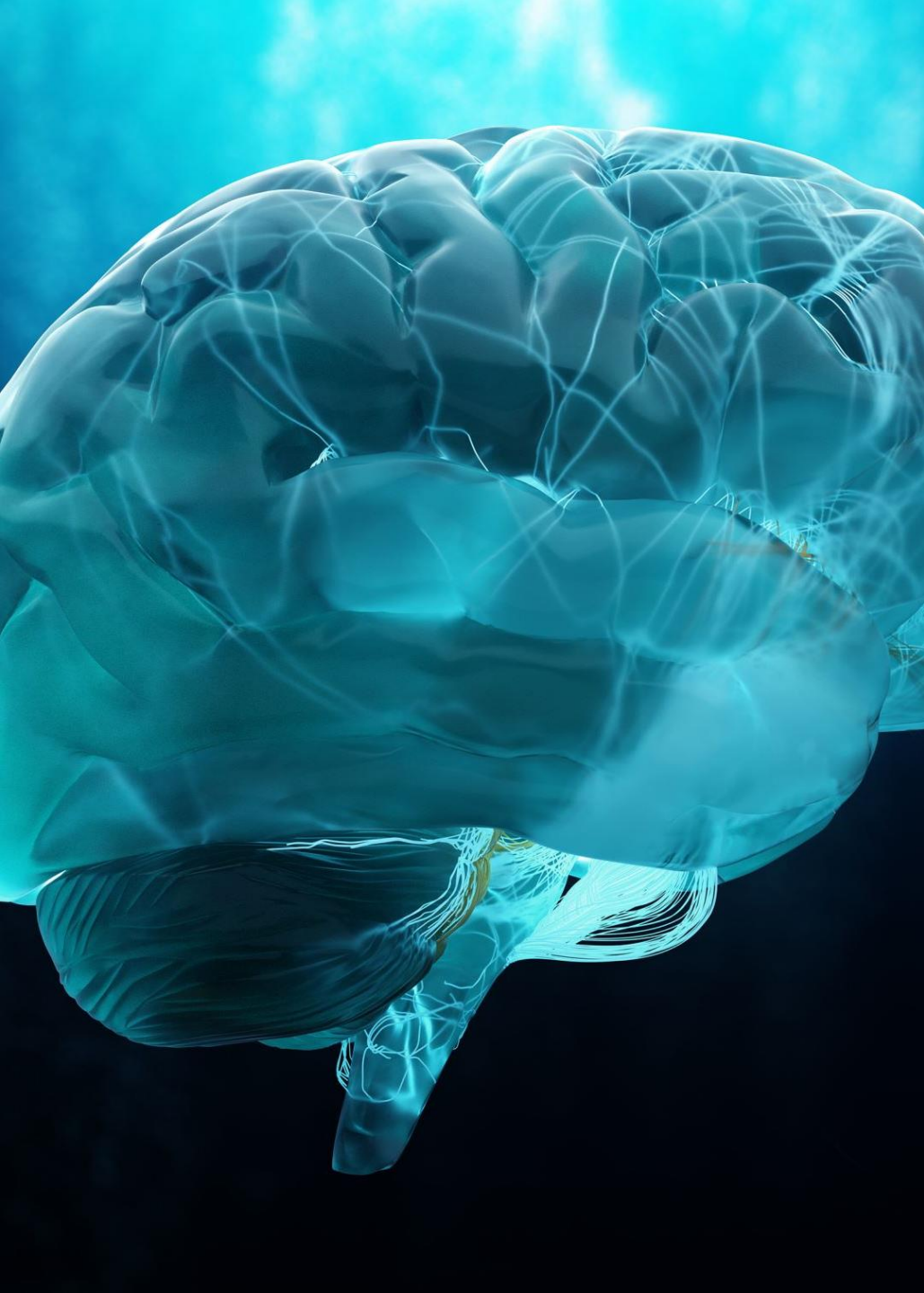
Autophagie und Geschlecht – Einfach erklärt

- Autophagie ist wie die **Müllabfuhr** in unseren Zellen: Sie hilft, kaputte Teile zu entfernen und die Zelle gesund zu halten.

Warum ist das wichtig?

- Weil die **Zellreinigung** bei Frauen und Männern unterschiedlich funktioniert, können sich Krankheiten wie Alzheimer bei den Geschlechtern verschieden entwickeln.
- Diese Unterschiede verändern sich auch im Alter oder nach der Menopause, was erklärt, warum Frauen oft stärker von Alzheimer betroffen sind.

Kurz gesagt: Die Art, wie unsere Zellen Müll wegbringen, hängt vom Geschlecht ab – und das beeinflusst, wie gesund unser Gehirn bleibt.



Geschlechtsunterschiede in der Autophagie

Zusammenfassung

- Frauen haben von Natur aus eine geringere Grundaktivität der **Zellreinigung (Autophagie)**.
- Dadurch sammeln sich bei ihnen früher **schädliche Eiweißreste** im Gehirn an, was das Risiko für Krankheiten wie Alzheimer erhöht.
- Nach der Menopause führt der Verlust von Östrogen dazu, dass Stoffwechsel- und Zellreinigungsprozesse weiter gestört werden.
- Das macht das Gehirn anfälliger für Gedächtnisprobleme und andere kognitive Beeinträchtigungen.

Mikrobiom & Geschlechterunterschiede bei Alzheimer



Was ist das Mikrobiom?

→ Die Gemeinschaft aller Darmbakterien, die unsere Gesundheit beeinflussen.

Unterschiede zwischen Männern & Frauen:

- ✓ Genaktivität
- ✓ Stoffwechsel
- ✓ Fettverteilung

Folge: Entzündungen & Zellreinigung

→ Bei Alzheimer wichtig!
→ Diese Prozesse laufen je nach Geschlecht unterschiedlich ab.

Mikrobiom bei Alzheimer-Patienten:

- **Weniger Vielfalt** an Darmbakterien
- **Andere Zusammensetzung** als bei Gesunden

Fortschritt durch Kombination von Modellen

Modelle, die Geschlecht und Alzheimer-Gene kombinieren, helfen besser zu verstehen.

Studien sollten immer beide Geschlechter einbeziehen.

Frauen zeigen oft mehr Tau-Protein im Gehirn als Männer.

Unterschiede im Gehirnabbau und kognitivem Verfall sind bekannt.

Soziale und kulturelle Einflüsse (Gender) werden bisher wenig erforscht.

Andere Krankheiten, die bei Männern und Frauen unterschiedlich sind, könnten Alzheimer beeinflussen.

Schlussfolgerungen

Hormone und Geschlechtschromosomen wirken zusammen und beeinflussen:

- Entzündungen im Gehirn
- Epigenetik (Gensteuerung)
- Stoffwechsel
- Zellreinigung (Autophagie)
- Darmmikrobiom

Mikroglia (Hirn-Immunsystem) sind wichtig für das Risiko und den Verlauf von Alzheimer – sie spielen auch bei den Geschlechtsunterschieden eine große Rolle.

Geschlechtsunterschiede hängen vom Kontext ab, klare Hauptursache (Hormone oder Chromosomen) ist noch nicht bekannt.

Schlussfolgerungen

Viele molekulare Abläufe bei Alzheimer sind noch nicht gut erforscht, besonders im Hinblick auf das Geschlecht.

Geschlecht muss in Studien besser berücksichtigt werden, um wirksame Therapien für alle zu entwickeln.

Neue Tiermodelle helfen, den Einfluss von Hormonen und Chromosomen besser zu verstehen.

Größere Studien mit gleichen Gruppen für Männer und Frauen sind nötig.

Besseres Wissen über Geschlechtsunterschiede verbessert die Forschung und Therapie von Alzheimer.

Neue Therapien



Leqembi (Wirkstoff: Lecanemab)

Leqembi (Wirkstoff: Lecanemab) ist ein neues Medikament zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit.

Es richtet sich an Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) bei Alzheimer oder im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit.

Seit April 2025 ist Leqembi in der EU zugelassen, in Österreich aber noch nicht verfügbar. Derzeit laufen die Vorbereitungen für den Einsatz.

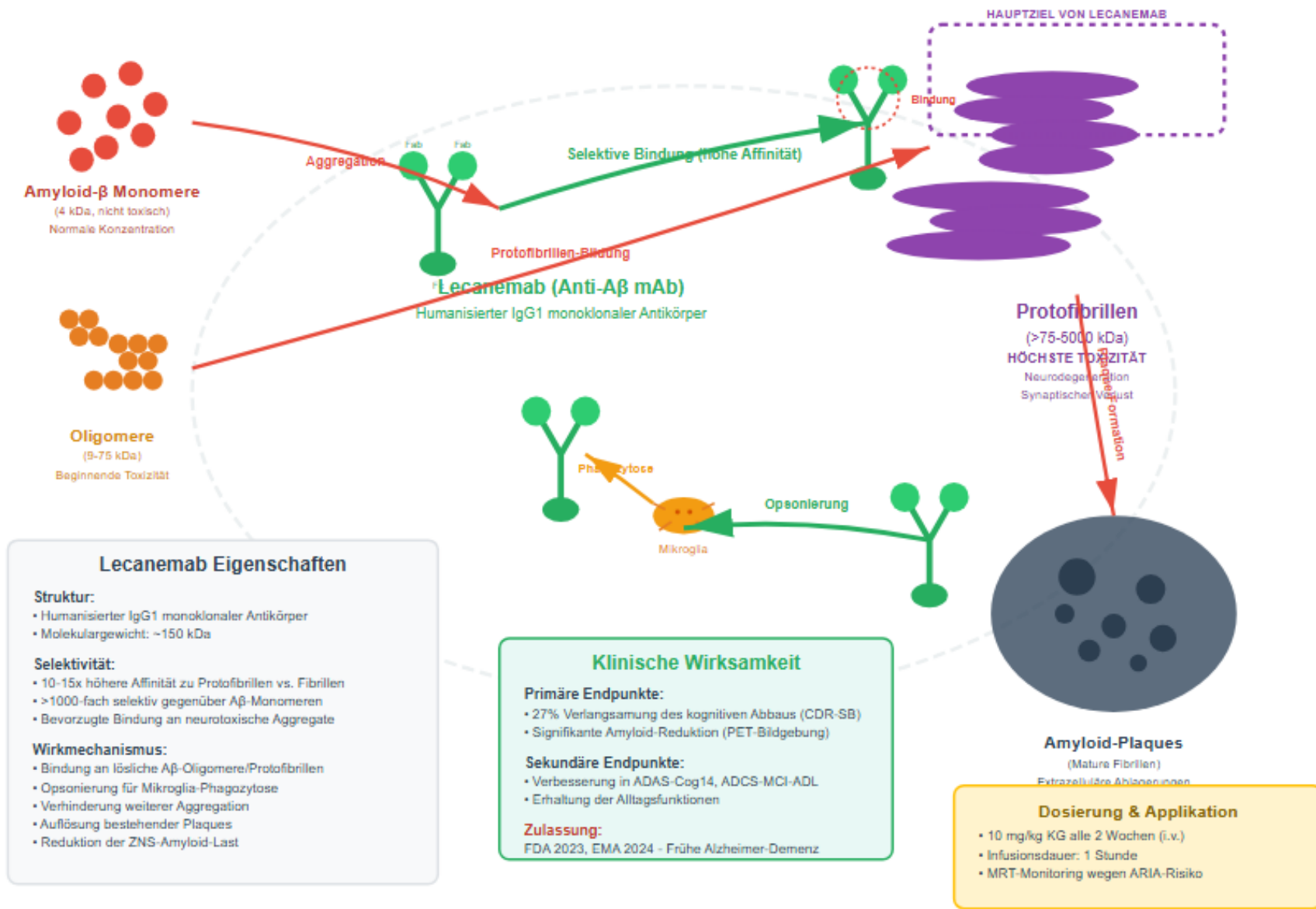
Leqembi reduziert schädliche Amyloid-beta-Ablagerungen im Gehirn. Bisherige Alzheimer-Medikamente wirken nur symptomatisch.

Eine Heilung bringt Leqembi nicht, es kann jedoch das Fortschreiten der Erkrankung um einige Monate verlangsamen.

Aber: Nur etwa 1 von 100 Menschen mit einer Alzheimer-Demenz erfüllt alle Voraussetzungen für die Behandlung mit Leqembi.

Lecanemab (Leqembi®) - Wirkmechanismus bei Alzheimer-Demenz

Selektive Bindung und Clearance neurotoxischer Amyloid- β Aggregate



Schematische Darstellung basierend auf präklinischen und klinischen Studien | Nicht maßstabgetreu