



Christian Bancher<sup>1</sup> · Ellen Gelpi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Horn-Allentsteig, Horn, Österreich

<sup>2</sup> Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

## Hippocampussklerose im Alter: eine unterdiagnostizierte Entität bei Demenz

### Einleitung

Die Hippocampussklerose oder Ammonshornsclerose (AHS) stellt bei älteren Menschen eine deutlich unterdiagnostizierte Pathologie dar. Allerdings ist sie neben M. Alzheimer, Silberkörnchenpathologie und der sog. tangle-only Demenz bzw. primary age-related tauopathy (PART) auch eine häufige Ursache von Demenz im hohen bis höchsten Lebensalter.

» Die AHS ist eine unterdiagnostizierte Pathologie bei älteren Menschen

### Fallbericht

Eine 91-jährige Frau verstirbt mit der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit eher langsamem Verlauf und vorherrschender Gedächtnisstörung. Im MRT hatte sich 6 Jahre vor ihrem Tod ein typischer Befund mit hippocampal und mesiotemporal betonter Hirnatrophie gezeigt. Die neuropathologische Untersuchung zeigt eine Sklerose des Hippocampus li. mehr als re., ein weitgehendes Fehlen von Amyloidplaques und Tau-Pathologie sowie TDP-43-positive neuronale Einschlüsse im Sektor CA1 und der Granularzellschicht des Hippocampus. Diagnose: LATE: „limbic age-related TDP-43 encephalopathy“ (■ **Abb. 1**; ma-

kroskopischer Aspekt einer einseitigen Ammonshornsclerose).

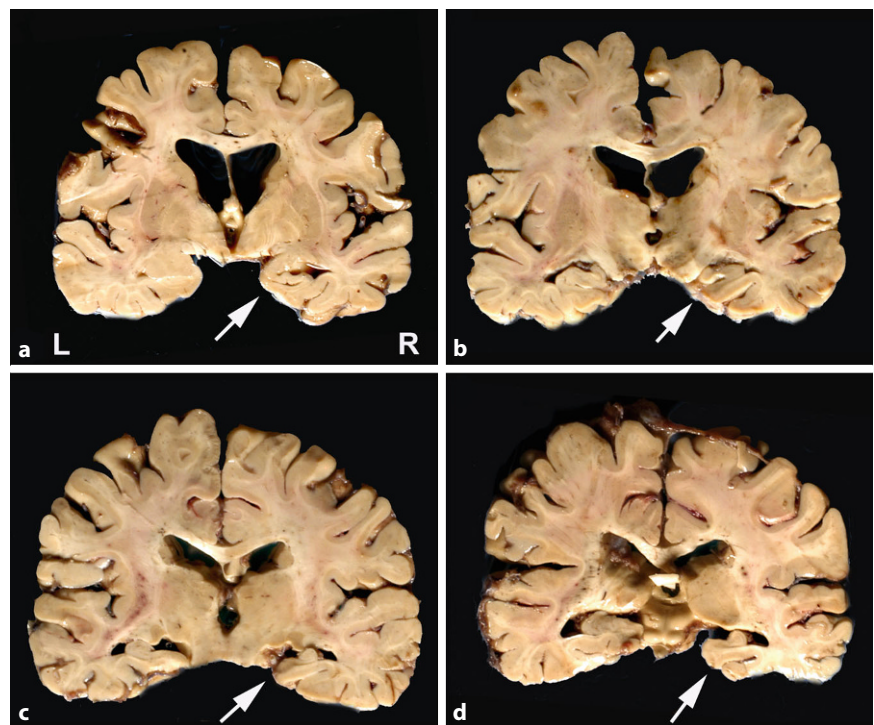
### Besondere Funktion des Hippocampus

Neurophysiologisch ist der Hippocampus eine wesentliche Relaisstation in der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. Bilaterale Läsionen, z. B. i. R. eines Trau-

mas führen zu einem amnestischen Syndrom.

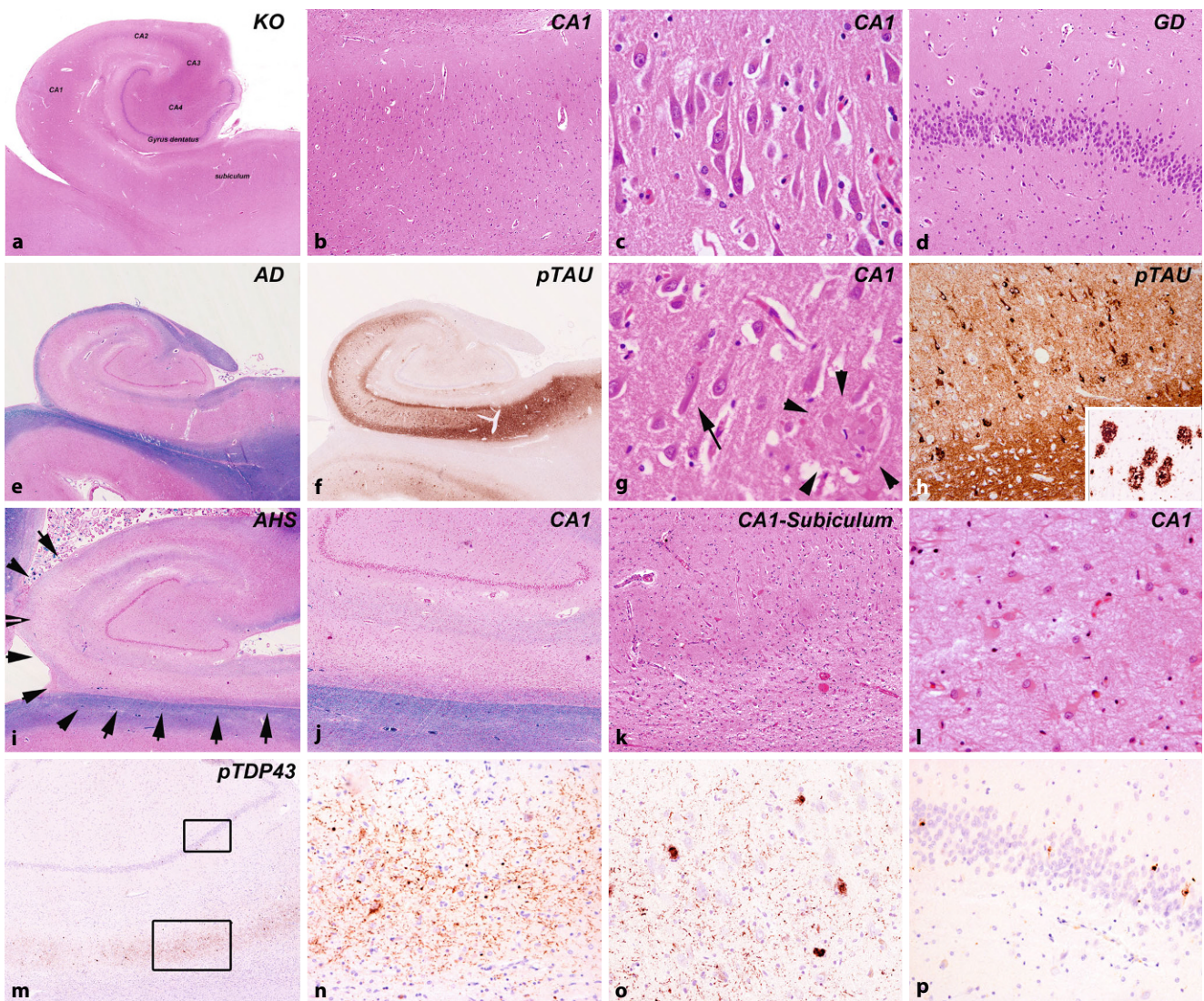
### Neuropathologische Aspekte

Unter dem Begriff „Sklerose“ versteht man aus morphologischer Sicht eine Gewebsverödung bzw. einen Residualzustand nach Verlust des Normalgewebes, welches durch Stützgewebe ersetzt wird (in peripheren Organen zumeist



**Abb. 1** ▲ Makroskopischer Aspekt einer einseitigen Ammonshornsclerose (Pfeil: rechtes Ammonshorn; a vordere Abschnitte, d hintere Abschnitte). 80-jährige Patientin mit progredienter Demenz. Die neuropathologische Untersuchung ergab Veränderungen vom Alzheimer-Typ und eine limbisch betonte TDP-43-Pathologie assoziiert mit einer ausgeprägten rechtsseitigen Ammonshornsclerose mit TDP-43-positiven Proteineinschlüssen. (© MedUniWien)

Literatur bei den Verfassern



**Abb. 2** ▲ Histologische Merkmale. **a–d** Normale histologische Ansicht der Ammonshornformation oder des Hippocampus (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit Darstellung der verschiedenen Sektoren CA4–CA1. **e–h** Volumenreduktion des Ammonshorns bei M. Alzheimer (**e**). Bei höherer Vergrößerung erkennt man im CA1-Sektor mehrere neuronale neurofibrilläre Tangles **g** (Pfeil links) und mehrere dystrophe Neuriten um Amyloidplaques (**g**, kleine Pfeile). Die neurofibrillären Tangles und die Neuriten sind immunreaktiv für das phosphorylierte Tau (**f**, **h**), die Amyloidplaques bestehen aus dem  $\beta$ A4-Peptid (**h**, *inset rechts*). **i–l** Deutlicher Volumenverlust und eine Substanzrarefizierung bzw. Verödung des CA1-Sektors (= Sklerose; **i**, Pfeile; **j–l** höhere Vergrößerung) mit deutlichem Nervenzellverlust und Gliafaserproliferation. Mittels immunhistochemischer TDP-43-Färbung (**m–o**) zeigen sich ein dichtes Neuritennetz im CA1-Sektor (**n**), reichliche neuronale Einschlusskörper (**o**) und ein Befall der Körnerzellen des Gyrus dentatus (**p**). (© MedUniWien)

durch Bindegewebe, im Gehirn durch proliferierende Gliazellen). Im Ammonshornbereich bedeutet dies einen Verlust an Nervenzellen entlang des Pyramidenzellbandes. Hier ist der CA1-Sektor (auch sensibler Sommersektor genannt) am Übergang zum Subiculum besonders vulnerabel (Abb. 2a). Von hier ausgehend kann sich die Pathologie progressiv entlang des gesamten CA1-Sektors ausbreiten, eine sehr ausgedehnte Ammonshornsklerose hervorrufen

(Abb. 2i–l) und sich vom Subiculum Richtung Entorhinalrinde erstrecken. Initial kommt es zu einer reaktiven Proliferation der Gliazellen, vor allem der Mikroglia und von Astrozyten. Letztere bilden dann ein Gliafasergerüst in den Regionen, in denen die Nervenzellen untergegangen sind. Es entsteht die sog. „Sklerose“ oder Verhärtung. Die Gliafasern können jedoch nicht die Nervenzellstruktur und auch nicht das Volumen der multiplen Synapsen erset-

zen. Somit kommt es zu einer sekundären Volumenreduktion oder Atrophie des Ammonshorns (Abb. 2i).

Die „neurodegenerative“, im Alter auftretende Ammonshornsklerose entsteht nicht akut, es handelt es sich vielmehr um einen chronischen und progredienten Prozess. Dies kann man auch anhand der Gliazellmorphologie erkennen, da immer wieder aktivierte Gliazellen mit breitem, seitlich ausladendem Zytoplasma in den Progressionszonen der Sklero-

se zu erkennen sind und auf eine kontinuierliche Aktivität des neurodegenerativen Prozesses hinweisen.

Bei fortgeschrittenen AHS kann man oft eine sekundäre Atrophie des ipsilateralen Corpus mamillare antreffen, da beide Strukturen eng miteinander verbunden sind.

### » Die Ammonshornsklerose ist ein chronischer und progredienter Prozess

Wie bei sehr vielen neurodegenerativen Erkrankungen finden sich bei der altersassoziierten AHS zumeist abnorm konfigurierte Proteinablagerungen. Zumeist handelt es sich um klumpige neuronale Einschlüsse des Proteins TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43 KD). TDP-43 befindet sich physiologischerweise im Zellkern aller Zellen und verlagert sich in pathologischen Umständen, vor allem durch Phosphorylierung und Fehlfaltung, ins Zytoplasma. Hier können oft kompakte Einschlusskörper mittels immunhistochemischer Färbungen nachgewiesen werden, oft finden sich auch diffuse feinkörnige Ablagerungen, unter anderem entlang der Nervenzellfortsätze (Neuriten; **Abb. 2m, n**). Bei der Ammonshornsklerose findet man die neuronalen zytoplasmatischen Einschlüsse zumeist in den Körnerzellen des Gyrus dentatus (**Abb. 2m, p**), und auch in den Pyramidenzellen des CA1-Sektors. Diese können sich bis zum Mandelkern oder zur ento- und transentorhinalen Rinde ausbreiten und sogar oberflächliche Neurone der Temporalrinde und auch der Frontalrinde befallen. Diese Pathologie wird derzeit unter dem Oberbegriff „LATE“ (vom Englischen „limbic age-related TDP-43 encephalopathy“) bzw. limbische altersassoziierte TDP-43-Enzephalopathie, zusammengefasst. LATE muss nicht immer mit AHS assoziiert sein, hingegen ist die AHS ein Teilmerkmal von LATE.

Eine zweite zugrunde liegende Ursache oder Assoziation ist eine abnorme Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins (ein Mikrotubuli bindendes Protein, das vor allem bei M. Alzheimer, aber auch

psychopraxis. neuropraxis 2021 · 24:292–298 <https://doi.org/10.1007/s00739-021-00749-6>  
© Der/die Autor(en) 2021

C. Bancher · E. Gelpi

### Hippocampussklerose im Alter: eine unterdiagnostizierte Entität bei Demenz

#### Zusammenfassung

Die Hippocampussklerose beschreibt das neuropathologische Bild einer Verödung unterschiedlicher Sektoren des Hippocampus. Sie tritt im Rahmen von 5 klinischen und neuropathologischen Entitäten auf. Während sie bei jungen Patienten im Rahmen einer Temporallappenepilepsie vorkommen kann, tritt sie weit häufiger im Rahmen degenerativer Hirnerkrankungen bei alten bis sehr alten Menschen auf. Hauptursachen sind die frontotemporale lobäre Degeneration, die sog. non-Alzheimer-Tauopathien oder die kürzlich beschriebene Entität „limbic age-related TDP-43 encephalopathy“ (LATE),

die wahrscheinlich für einen erklecklichen Anteil aller heute als Alzheimer-Krankheit diagnostizierten Demenzen im hohen bis höchsten Lebensalter ursächlich ist. Die Erkrankung ist klinisch noch wenig erforscht und wird in Anbetracht ihres Vorkommens bei der am schnellsten wachsenden Bevölkerungsgruppe in der Zukunft eine wichtige Differenzialdiagnose darstellen.

#### Schlüsselwörter

Hippocampus · Hippocampussklerose · Demenz · TDP-43 · Tau · Ammonshornsklerose · LATE · Atypische Tauopathie

### Hippocampal sclerosis in old age: an underdiagnosed entity in dementia

#### Abstract

Hippocampal sclerosis denotes a neuropathological picture consisting of near complete nerve cell loss and gliosis in different sectors of the hippocampus. It occurs as a morphological feature in five clinical and neuropathological entities. In young patients, hippocampal sclerosis may be encountered in mesial temporal lobe epilepsy. Much more frequently, however, it occurs as part of the pathophysiology of neurodegenerative diseases in the old and oldest old. Major causes are frontotemporal lobar degeneration, non-Alzheimer tauopathies and most frequently, the recently described entity limbic age-related TDP-43 encephalopathy

(LATE). This condition probably accounts for a considerable proportion of all degenerative dementias in high and very high age that are nowadays diagnosed as Alzheimer type dementia. Clinical data on this condition are yet scarce. In view of its occurrence in the most rapidly increasing age group of our population, it will be an important differential diagnosis in the future.

#### Keywords

Hippocampus · Hippocampal sclerosis · TDP-43 · Tau · Dementia · Ammonshornsklerose · LATE · Atypical tauopathy

bei anderen neurodegenerativen Pathologien abgelagert wird) in den Pyramidenzellen und auch in den Körnerzellen des Gyrus dentatus. Diese Proteinablagerungen sind zumeist unabhängig von der TDP-43-Pathologie. Es entstehen sog. „pretangles“ (diffuse zytoplasmatische Nervenzellanfärbung) variabel von CA1 bis CA4, reichlich zarte Nervenzellfortsätze werden angefärbt, neurofibrilläre „tangles“ und sog. „ghost tangles“ können auch im CA2- und anderen Sektoren angetroffen werden. Es kommt zu einer ringförmigen Ansammlung des Tau-Proteins in den Körnerzellen des Gyrus

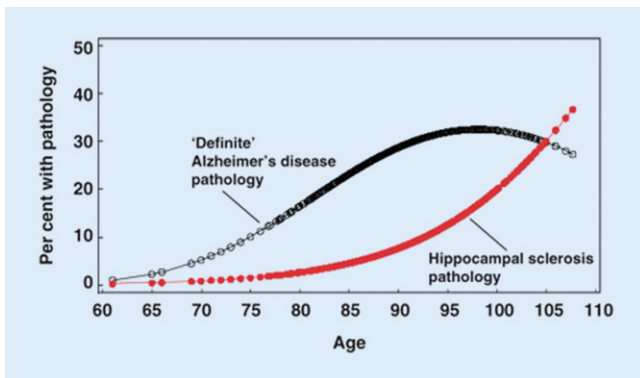
dentatus. Zudem können immer wieder Tau-positive Astrozyten in der Umgebung identifiziert werden. Dieses Tau-Protein besteht überwiegend aus 4-repeat Tau-Isoformen und zeigt morphologisch Teilmerkmale einer Silberkörnchenpathologie.

### » LATE: limbic age-related TDP-43 encephalopathy

Des Weiteren kann eine AHS im Rahmen einer frontotemporalen lobären Degeneration, eines M. Alzheimer und auch

Hier steht eine Anzeige.

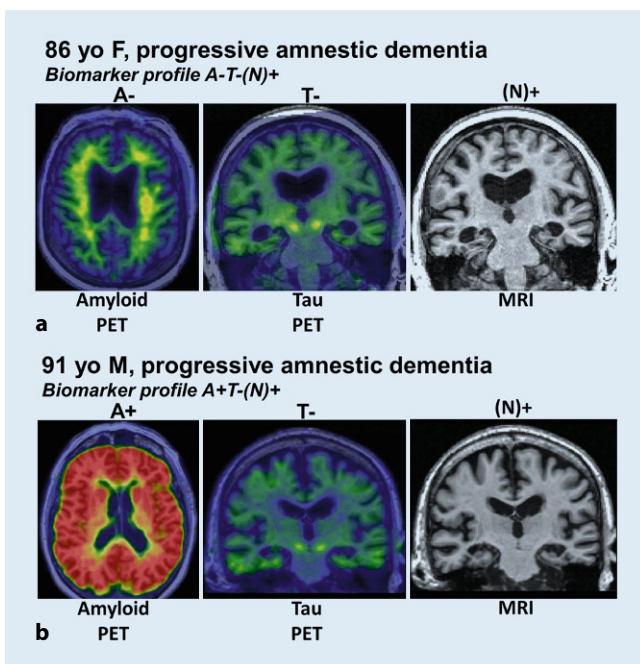




**Abb. 3** ◀ Vorkommen von Alzheimer-Pathologie und AHS als Funktion des Alters. Während Alzheimer-typische Veränderungen jenseits des 95. Lebensjahres an Häufigkeit abnehmen, steigt die Prävalenz der AHS dramatisch an. (Aus: Nelson et al. [1])



**Abb. 4** ▲ MRT: Darstellung einer AHS li. in koronarer inversion recovery Sequenz (Aus: Homepage Radiopaedia.org [2])



**Abb. 5** ▲ Fehlen spezifischer Biomarker bei LATE. **a** 86-jährige Frau, primär als wahrscheinliche Alzheimer-Demenz diagnostiziert. Nach weiterer diagnostischer Aufarbeitung Amyloid und Tau negativ, Hippocampusatrophie als Marker für Neurodegeneration positiv. Diagnose zu Lebzeiten: SNAP. Postmortem-Nachweis von Hippocampusklerose und TDP-43. Neuropathologische Diagnose: LATE. **b** 91-jähriger Mann mit Demenz. Amyloid positiv, Tau negativ, Hippocampusatrophie als Marker für Neurodegeneration positiv. Hier ausgeprägte Neurodegeneration und präklinische Amyloidpathologie, wie bei sehr alten Individuen häufig vorkommend. Neuropathologische Diagnose: komorbide LATE und frühe Alzheimer-Pathologie. (Aus: Nelson et al. [3])

einer vaskulären Enzephalopathie ange-troffen werden.

Die AHS stellt zudem eine asymmetrische Pathologie dar (oft links betont), entsteht anfangs unilateral und kann erst nach vielen Jahren, bei sehr alten Patienten, auch bilateral angetroffen werden. Darauf kann schon die immunhistochemische Färbung für das TDP-43-Protein hinweisen, indes beim morphologisch nicht sklerotischen Ammonshorn oft schon zahlreiche dichte Neuriten im CA1-Sektor anzutreffen

sind (▣ **Abb. 2n, o**); diese werden derzeit als Frühzeichen einer zukünftigen AHS interpretiert.

Im Vergleich dazu zeigt die Epilepsie-assoziierte AHS oft einen Befall weiterer Ammonshornsektoren (CA4, CA3 und seltener CA2) ohne abnorme Proteinablagerungen. Auch der Gyrus dentatus zeigt häufig eine Lichtung der Körnerzellen. Sie verursacht Epilepsie und tritt bei deutlich jüngeren Menschen auf.

### Klinische Aspekte

Die AHS findet sich somit in 5 klinischen bzw. neuropathologischen Entitäten:

1. AHS als isolierter Befund im hohen bis sehr hohen Lebensalter mit TDP-43-positiven Einschlüssen als Ursache einer Demenz
2. AHS bei jüngeren Patienten im Rahmen einer Temporallappenepilepsie, meist unilateral
3. AHS im mittleren Lebensalter bei frontotemporaler lobärer Degeneration
4. AHS im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit oder non-Alzheimer 4-repeat Tauopathie mit Teilmerkmalen einer „neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia, primary age-related tauopathy (PART)“, oder Silberkörnchenkrankheit
5. AHS im Rahmen vaskulären/hypoxischen Geschehens bzw. als Ursache einer vaskulären Demenz, sehr selten

Diese Arbeit fokussiert auf die AHS im Rahmen einer TDP-43-Proteinopathie im hohen bis sehr hohen Lebensalter, die – wenngleich umstritten – 2019 als Krankheitsentität definiert wurde. Mit einer steilen Zunahme jenseits des 90.–95. Lebensjahres liegt sie als pathologische Veränderung in den Gehirnen von normalen Senioren, Patienten mit milder kognitiver Störung und Demenz bei bis zu 20% aller Menschen vor (▣ **Abb. 3**). Als wichtigstes pathologi-

schες Kriterium gelten die Sklerose des Hippocampus verbunden mit zytoplasmatischen Ablagerungen von TDP-43 in Neuronen sowie das weitgehende Fehlen von Alzheimer-typischen Veränderungen, im Besonderen Amyloid und Tau-Protein. Der Terminus LATE als Akronym für „limbic age-related TDP-43 encephalopathy“ wurde kreiert und wegen des Fehlens klinischer Kriterien oder Biomarker kritisiert. Derzeit handelt es sich wohl noch um eine neuropathologische Entität, deren klinische Kriterien zu erarbeiten sind. In der klinischen Routine – auch an spezialisierten Demenzzentren – werden diese Patienten in aller Regel als Demenz vom Alzheimer-Typ diagnostiziert. Eine Blitzumfrage ergab, dass unter sehr erfahrenen österreichischen Demenzspezialisten diese Verdachtsdiagnose *ante mortem* nicht oder nur ganz vereinzelt in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einfließt.

Klinikopathologische Korrelationen an limitierten Patientenzahlen konnten zeigen, dass sich das neuropsychologische Profil von LATE von jenem

der Alzheimer-Demenz unterscheidet, insofern als eine sehr deutlich prädominante Einschränkung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses vorliegt und verbale oder globale kognitive Funktionen vergleichsweise wenig betroffen sind. Ferner scheint LATE einen langsameren Verlauf als die Alzheimer-Krankheit zu nehmen. Interessanterweise sind epileptische Anfälle nicht vermehrt zu beobachten, wengleich klinische Daten einerseits ein erhöhtes Risiko von Demenz bei Epilepsiepatienten beschreiben, und andererseits Demenzerkrankungen das Risiko epileptischer Anfälle erhöhen.

---

### » Deutlich prädominante Einschränkung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses

---

Wahrscheinlich stellt LATE einen großen Teil der Patienten dar, die als sog. SNAP = „suspected non-Alzheimer disease pathophysiology“ in der Vergangenheit auf Basis ihres Amyloid- und Tau-negativen Biomarkerprofils beschrieben worden sind.

Derzeit handelt es sich klinisch wohl um eine Ausschlussdiagnose, unterstützt durch eine ausgeprägte, meist asymmetrische hippocampale Atrophie in der MRT (**Abb. 4**). Bei weiterer intensiver diagnostischer Abklärung weisen die Patienten in typischen Fällen ein negatives Amyloid-PET auf, wobei auch komitante Pathologien, z.B. AHS und präklinische Alzheimer-Krankheit möglich sind. Im Rahmen von Studien konnte auch gezeigt werden, dass LATE-Patienten in PET-Scans für das Tau-Protein negativ bleiben (**Abb. 5**). In der biologischen Klassifikation bzw. Laborsignatur entsprechen diese Patienten der A-T-N+-Kategorie. Die A-T-N-Klassifikation (Amyloid-Tau-Neurodegeneration) beschreibt eine *intra vitam* auf Basis von MRT, Amyloid- und Tau-PET sowie Liquormarkern nachweisbare Konstellation von Gewebsmerkmalen der Alzheimer-Krankheit ohne Bezug zu klinischen Symptomen.

Das Vorkommen der ApoE4-Allels bei LATE ist im Vergleich zur Alzheimer-Krankheit deutlich geringer. Daten zu biologischen Markern aus dem Liquor

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.



fehlen bislang, ebenso wie der Nachweis des pathologischen TDP-43 am lebenden Patienten. Auch hinsichtlich neurochemischer Daten und der Wirksamkeit verfügbarer Antidementiva existieren derzeit noch keine Daten.

Mit der rasanten Zunahme des Bevölkerungsanteils in der potenziell betroffenen Altersgruppe verdient die LATE sicherlich weitere intensive wissenschaftliche Aufarbeitung, im Besonderen die Erarbeitung klinischer Diagnosekriterien und die Charakterisierung eines spezifischen Biomarkerprofils als Basis künftiger Therapiestudien.

### Fazit für die Praxis

- Die AHS ist eine relativ häufige Demenzursache bei alten Menschen. Sie wird jedoch noch sehr selten in der Differenzialdiagnose einer Demenz berücksichtigt, auch nicht in spezialisierten Kliniken/Ambulanzen.
- Die AHS entsteht meist im Rahmen eines neurodegenerativen Prozesses als TDP-43-Proteinopathie oder einer atypischen Tau-Pathologie mit einem steilen Häufigkeitsanstieg im hohen bis höchsten Lebensalter. Hypoxische/ischämische Ursachen sind sehr selten.

### Korrespondenzadresse



© zVg Bancher

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher**

Abteilung für Neurologie,  
Landeskrankenhaus Horn-  
Allentsteig  
Spitalgasse 10, 3580 Horn,  
Österreich  
christian.bancher@  
horn.lknoe.at



© MedUniWien

**PD Dr. Ellen Gelpi**

Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie,  
Universitätsklinik für  
Neurologie, Medizinische  
Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20,  
1090 Wien, Österreich  
ellen.gelpi@  
meduniwien.ac.at

**Danksagung.** An Herrn Professor Kurt Jellinger für kritische Durchsicht und konstruktive Kommentare; an Frau Dr. Sigrid Klotz, Abteilung für Neuropatho-

logie und Neurochemie der MedUniWien für das Einscannen der Hippocampuspräparate und an die Biomedizinischen Analytikerinnen für die sorgfältige histologische Aufarbeitung der Gewebeproben.

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Bancher und E. Gelpi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y et al (2011) Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 134(5):1506–1518
2. Radiopaedia (2021) Homepage. <https://radiopaedia.org/>. Zugegriffen: 23.09.2021
3. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ et al (2019) Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 142(6):1503–1527

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.