

Alzheimer – Differentialdiagnose und Therapie



Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco

Etwa 100.000 Österreicher leiden an einer dementiellen Erkrankung. Infolge steigender Lebenserwartung nimmt die Zahl der Neuerkrankten zu, sodass in dreißig Jahren etwa doppelt so viele Demenzpatienten in Österreich leben werden. In Österreich wird jährlich mehr als eine Milliarde Euro für die Versorgung Demenzkranker ausgegeben (75% im nichtmedizinischen, 25% im medizinischen Bereich – davon sind etwa 6% Medikamentenkosten). Alzheimer (AD) ist die häufigste Demenzursache (60–80%), gefolgt von der vaskulären Demenz (VD, 15–20%) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB, 7–20%). Andere Demenzformen sind selten (< 10%), Mischformen häufig. Neben den primär degenerativen Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“ können auch andere neurologische Erkrankungen (intrakranieller Tumor, subdurales Hämatom, Hydrocephalus etc.), psychiatrische Leiden (z.B. Depression), internistische Erkrankungen (z.B. Hormonstörungen) und Medikamente kognitive Störungen verursachen.

Die Demenzdifferentialdiagnose basiert auf klinischen Befunden und den Er-

Tabelle 1

Klinische Kriterien der „leichten kognitiven Störung“ („mild cognitive impairment“, MCI)

- subjektiv empfundene Gedächtnisprobleme, möglichst von einer Kontaktperson bestätigt;
- neuropsychologische Testleistungen durchschnittlich 1,5 Standardabweichungen schwächer als entsprechende Altersnormwerte;
- normale Aktivität im täglichen Leben, Beeinträchtigung nur bei sehr komplexen Alltagsaufgaben;
- normale allgemeine kognitive Leistung (MMSE > 26);
- keine Demenz.

gebnissen von Geräteuntersuchungen (Labor und Bildgebung). Die klinische Abklärung sollte möglichst früh erfolgen, da ein frühzeitiger Therapiebeginn die Prognose verbessern kann. Auf die Therapiemöglichkeiten unterschiedlicher degenerativer Demenzerkrankungen wird eingegangen.

Die leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI)

Viele Patienten, vor allem im höheren Alter, klagen über eine Beeinträchtigung ihrer Gedächtnisleistungen, vor allem das Neugedächtnis betreffend. Dabei kann es sich um unspezifische „Gedächtnisprobleme“ oder um eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses im Rahmen einer leichten kognitiven Störung (MCI) als Vorbote einer beginnenden AD handeln. Eine exakte Differenzierung der Ursache und eine eindeutige diagnostische Zuordnung des Patienten ist in diesem Stadium meistens nicht möglich, da fast alle Patienten mit einer AD zwischen der völlig asymptomatischen Phase und der eindeutigen Demenz-Manifestation eine unterschiedlich lange „Prädemenz“-Phase durchlaufen.

Eine leichte kognitive Störung (MCI) liegt vor, wenn der Patient subjektiv eine kognitive Leistungsbeeinträchtigung wahrnimmt, die im neuropsychologischen Test auch objektivierbar ist (Lern- und Gedächtnisstörungen), die Kriterien einer Demenz aber (noch) nicht erfüllt sind (vgl. Tabelle 2). Etwa 15% der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung entwickeln innerhalb eines Jahres tatsächlich eine Demenz.

Die meisten Demenzerkrankungen zeigen langsam fortschreitende Gedächtnisstörungen und häufig auch Gemütsbeeinträchtigungen. Da es dafür Behandlungsmöglichkeiten gibt, sollte bereits bei Vorliegen einer geringen Hirnleistungsstörung („mild cognitive impairment“ [MCI], „leichte kognitive Störung“; s.u.; Tabelle 1) eine umfassende ambulante Diagnostik erfolgen.

Bei etwa 10% der Vergesslichen wird die Beeinträchtigung durch eine heilbare Erkrankung ausgelöst. Für jene Demenzformen, deren Symptomatologie (nach Diagnose und Therapie der Grundkrankheit) teilweise oder komplett remittiert, wird auch in den deutschsprachigen Ländern der Begriff „reversible Demenz“ verwendet.

Demenz vom Alzheimer-Typ (AD)

Klinische Symptomatik

Die AD ist durch Gedächtnis- und Denkstörungen bewusstseinsklarer Patienten gekennzeichnet, die zu Beeinträchtigungen von Alltagsaktivitäten führen und länger als sechs Monate andauern. Tabelle 2 enthält einen Überblick über die wichtigsten klinischen Charakteristika.

Neuropsychologische Defizite

Zu Beginn der Erkrankung manifestieren sich Störungen der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses, gelegentlich mit räumlichen Orientierungsstörungen. Im Verlauf vergessen die Betroffenen Namen, wichtige Ereignisse, Termine, sogar ganze Situationen, und verirren sich in nicht ver-

Tabelle 2

Klinische Charakteristika der Alzheimer-Demenz

- schleichend progredienter Krankheitsverlauf;
- Gedächtnis-Beeinträchtigung (zu Beginn episodisch);
- eines oder mehrere der folgenden Defizite: Aphasie, Apraxie, Agnosie (Prosopagnosie);
- Funktionseinbußen in familiären, sozialen und beruflichen Bereichen (im Vergleich zu früher);
- klare Bewusstseinslage;
- die Symptome bestehen länger als sechs Monate;
- im Spätstadium häufig Verhaltensstörungen,
- Hachinski-Score: < 4;

trauter Umgebung. In speziellen Wissensbereichen können allerdings über lange Zeit „Gedächtnisinseln“ erhalten bleiben. Anfangs ist die Fähigkeit, sich an weit zurückliegende Ereignisse zu erinnern, oft unbeeinträchtigt. Wegen der überwiegenden Neugedächtnisstörung leben die Patienten biographisch rückorientiert. In den ersten Jahren der Erkrankung bleibt das kognitive Defizit infolge erhaltener „Fassade“ der Umgebung oft verborgen. Aus diesem Grund sind Selbstbeurteilungstests, Aufklärungsarbeit und eine Enttabuisierung der „Vergesslichkeit“ für die Früherkennung wichtig.

Gedächtnisstörung: Klinisch steht eine Beeinträchtigung des episodischen Neugedächtnisses im Vordergrund. Situationen, die sich im Verlauf der letzten Stunden, Tage oder Wochen ereignet haben, werden entweder gar nicht oder in verworrenen Reihenfolge bzw. nur bruchstückhaft erinnert. Dabei treten auch Konfabulationen auf. Die Funktionsstörung des semantischen Gedächtnisses äußert sich in Wortfindungsstörungen, die nicht ausschließlich das Namensgedächtnis betreffen. Vielmehr fallen dementen Patienten auch wichtige, insbesondere zusammengesetzte Worte (z.B. Schreibmaschine, Eisschrank) und Lehnwörter (z.B. Kabrio, Roulade) nicht mehr ein und werden umschrieben.

Sprachstörung: Schon im Frühstadium verarmt der Sprachinhalt, die Sätze werden kürzer und die Grammatik fehlerhaft. Die Art der Sprachstörung entspricht am ehesten einer transkortikalen sensorischen Aphasie. Während die motorische Sprachfähigkeit (d.h. spontane Sprachäußerungen ganzer Sätze mit korrekter Betonung und Grammatik) und die Fähigkeit des Nachsprechens bis in fortgeschrittene Demenzstadien erhalten bleiben, sind vor allem Sprachsinverständnis und Wortwahl gestört. Der

schwerst demente Patient mit AD ist typischerweise mutistisch, wobei intermittierend immer wieder überraschend Sprachäußerungen (z.B. „ich bin blöd“, „ich will nach Hause“) gemacht werden.

Apraxie: Die apraktische Störung äußert sich häufig erstmals beim Kochen, später beim Autofahren, beim Anziehen und bei der Körperhygiene. Neben der ideomotorischen Apraxie, die gleichzeitig mit der Sprachstörung auftreten kann und das Alltagsleben kaum beeinflusst, besteht bei oft nur geringer Aphasie eine ideatorische Apraxie. Der Handlungsablauf ist im Hinblick auf die Reihenfolge und/oder das Auslassen wichtiger Teilhandlungen gestört. Damit wird das Verrichten alltäglicher Aufgaben wie das Binden von Schnürriemen, das Reinigen der Schuhe oder das Kochen erheblich beeinträchtigt. Diese apraktischen Störungen fallen den Angehörigen besonders auf, weil sie die selbstversorgenden Alltagsfähigkeiten des Patienten reduzieren.

Andere kognitive Störungen: Schon im Krankheitsverlauf kommt es zur Beeinträchtigung des Lesens und Schreibens. Die Patienten – zu diesem Zeitpunkt oft noch krankheitseinsichtig – reagieren bedrückt. Kopfrechnen ist oft früh gestört, wie überhaupt alle im Laufe der Entwicklung später gelernten kognitiven Fähigkeiten zuerst verloren gehen. Im weiteren Verlauf kommt es auch als Folge der Gedächtnisstörung zur örtlichen und zeitlichen Desorientierung. Im Spätstadium werden die situative Orientierung und zuletzt die Orientierung zur eigenen Person lückenhaft. Die Patienten sind nicht mehr imstande, komplexe Aufgaben zu lösen, auch die Konzentrationsfähigkeit wird zunehmend schlechter.

Psychopathologische Symptome: Bei jedem zweiten Patienten mit AD treten – meistens erst im fortgeschrittenen Stadium – eine psychomotorische Unruhe und psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahnbildungen („es ist jemand Fremder in der Wohnung“, „dieser Mensch ist ein Betrüger und nicht mein Ehepartner“, „sie haben mir meine Sparbücher gestohlen“) auf (DD alkoholassoziierte Demenz, s.u.). Sie münden häufig in Verhaltensstörungen mit Agitiertheit und Aggressionen. Diese Symptomentstehung erklärt sich nur zum Teil aus der degenerativen Grundkrankheit. Auslösend und verstärkend können prämorbid Persönlichkeitsfaktoren, somatische Ursachen (z.B. eine

Exsikkose, Medikamenteneffekte), aber auch das Verhalten der (oft überfordernden) Betreuer wirken.

Depression: Bereits im Frühstadium können ängstlich-depressive (reaktive) Symptome auftreten. Die Persönlichkeit der Patienten bleibt meistens bis zum Stadium einer mittelgradigen oder sogar schweren Demenz weitgehend erhalten. Die Symptome der (reaktiven) Depression treten mit zunehmendem Demenzschweregrad in den Hintergrund. Schwerst demente Patienten wirken durch den Verlust des Urteilsvermögens und fehlender Krankheitseinsicht häufig gut gestimmt.

Delirante Verwirrtheit: Unabhängig von der AD, im Vorfeld wie auch im Verlauf der AD-Erkrankung kann es zu deliranten Verwirrheitszuständen und paranoiden Durchgangssyndromen kommen. Als Auslöser akut auftretender Verhaltensstörungen kommen vor allem interkurrente Infekte, Traumen, Narkosen, Einnahme von Psychopharmaka (z.B. Neuroleptika, Tranquilizer, Nootropika) oder Anticholinergika (Behandlung eines Parkinsonsyndroms) in Frage.

Fokale neurologische Ausfallserscheinungen, Anfälle: Fokale sensomotorische Symptome oder andere neurologische Ausfälle treten bei Patienten mit AD, wenn überhaupt, spät auf. Allerdings entwickelt sich im Spätverlauf nicht selten ein Parkinsonsyndrom. Weiters können im fortgeschrittenen Stadium Myoklonien und/oder sporadisch epileptische Anfälle auftreten.

Krankheitsverlauf

Der meist langsam fortschreitende Krankheitsverlauf erfolgt in Umkehr zur normalen Entwicklung des Menschen. Der individuelle Verlauf ist variabel. Infolge aufwendiger Pflege und medizinischer Betreuung leben Patienten mit AD zu Hause oder in Institutionen um Jahre länger als früher, sodass viele Patienten erst in hohem Lebensalter aufgrund anderer Erkrankungen sterben und das finale AD-Stadium nicht erleben.

Klinische und Gerätediagnostik

In Tabelle 3 sind diagnostische Maßnahmen zusammengefasst, die bei Demenzpatienten erfolgen müssen – optionale diagnostische Maßnahmen sind in Tabelle 4 angeführt.

Tabelle 3

Obligatorische diagnostische Maßnahmen

- **Anamnese**
 - Eigenanamnese
 - Außenanamnese
 - Familienanamnese
 - Sozialanamnese
- **Neurologischer Status**
- **Psychiatrischer Status**
- **Internistischer Status**
- **Neuropsychologie**
 - kognitive Tests
 - Depressionsskalen
 - Erfassung von Psychosen und Verhaltensstörungen
- **Laborparameter**
 - komplettes Blutbild
 - Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat)
 - Nierenfunktionswerte
 - Leberfunktionswerte
 - Blutzucker
 - Schilddrüsenfunktionswerte (TSH, fT4, fT3)
 - Vitamin-B12-, Folsäure-Konzentration
- **CCT, besser kraniale MRT**
 - koronare Schichten (Hippocampus-Atrophie?)
 - Atrophie-Muster (Kortex)

Neuropsychologische Untersuchung

Ziel der psychometrischen Untersuchung ist die Abgrenzung normaler von pathologischen Alterungsprozessen und die Quantifizierung des geistigen Abbaus (Demenzdiagnostik im engeren Sinn). Die Beschreibung des Alterungsprozesses erfolgt im Hinblick auf kognitive Leistungsfähigkeit, Kompetenz und Befindlichkeit. Auch die verbliebenen Fähigkeiten betreffend Selbständigkeit und Selbstverantwortung werden beurteilt. Besonders wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zum depressiven Syndrom („Pseudodemenz“), das nicht selten mit kognitiver Leistungsminde- rung einhergeht („Papier-Bleistift-Tests“: z.B. Geriatric-Depression-Scale oder Hamilton-Depressions-Skala). Weiters werden mittels psychometrischer Verfahren die Verlaufspredienz und die Effizienz therapeutischer Maßnahmen beurteilt. Als Screening-Test und als orientierende Hilfe in der Verlaufsbeobachtung wird als Minimalerfordernis die Mini Mental State-Examination (MMSE) empfohlen. Weitere Screening-Verfahren („Papier-Bleistift-Tests“: z.B. Uhrentest, Brief-Assessment-Interview) ermöglichen die Abgrenzung dementieller Erkrankungen von altersbedingten Beschwerden und eine grobe Quantifizierung des zerebralen Abbaus. Die Diagnostik wird jedoch dann mittels Fremdbeurteilungs- und Rating-Skalen ergänzt, womit das Demenzstadium bezüglich der Aktivitäten des

Tabelle 4

Optionale diagnostische Maßnahmen

- **EEG**
- **SPECT/PET**
- **Dopamin-Transporter SPECT**
- **Genetik**
 - Apolipoprotein E
 - autosomal-dominant vererbte Mutationen
 - CADASIL
- **Liquor-Analyse**
 - tau-Protein, Phospho-tau-Protein
 - Amyloid β 1-42-Peptid
 - 14-3-3-Protein
- **Serologie**
 - Lues
 - HIV
 - Parathormon
 - antineuronale Antikörper

täglichen Lebens (Reisberg-Skala) beurteilt wird. Spezifische neuropsychologische Testbatterien (z.B. ADAS, CIBIC, etc.) sind zeitaufwendige Verfahren der Demenz-Diagnostik, die aufgrund erforderlicher Erfahrung in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Technische Zusatzuntersuchungen

EEG, Elektroencephalographie: Die häufigsten EEG-Veränderungen der AD-Erkrankung sind eine Verlangsamung des dominanten Alpha-Rhythmus (vor allem in den posterioren Regionen) und eine Zunahme langsamer Theta- und Delta-Wellen. In frühen AD-Stadien ist das EEG meist unauffällig. Das EEG dient vor allem der Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, die mit einer progredienten Demenz und mit charakteristischen EEG-Veränderungen einhergehen (z.B. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung).

Strukturelle Untersuchung (kraniale CCT, -MRT): Bei jedem Patienten mit einer progredienten Demenz muss zumindest einmal eine CCT- und/oder eine kraniale MRT-Untersuchung durchgeführt werden, um strukturelle Läsionen (vaskuläre Prozesse, Tumoren, sonstige Raumfordernde Prozesse, Liquorzirkulations- bzw. -resorptionsstörungen, chronische entzündliche Prozesse) als Ursache der klinischen Symptomatik auszuschließen bzw. nachzuweisen. Zudem ist bei Berücksichtigung des individuellen „Atrophie-Musters“ eine (begrenzte) Typisierung degenerativer zerebraler Erkrankungen möglich. Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer AD-Erkrankung weisen eine Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume auf, die ausgeprägter ist als bei Gesunden vergleichbaren Alters.

Ein unauffälliger CCT- oder MRT-Befund schließt eine AD-Erkrankung allerdings nicht aus. Der Befund „Atrophie“ (über die Norm erweiterte Ventrikel und/oder verbreiterte Sulci über der Konvexität) muss keineswegs mit einer klinisch fassbaren Hirnleistungsbeeinträchtigung einhergehen. Mittels hochauflösender MRT-Systeme kann bei Patienten mit AD eine im Krankheitsverlauf zunehmende Atrophie des Hippocampus nachgewiesen werden.

Funktionsuntersuchungen (SPECT, PET): Funktionelle Imagingverfahren, in erster Linie SPECT oder PET, können vor allem in Frühstadien differentialdiagnostisch hilfreich sein. Während die Darstellung einer Minderperfusion im temporo-parietalen Bereich mittels SPECT erst im fortgeschrittenen Stadium beobachtet wird, ist der regionale Hypometabolismus im temporo-parietalen Bereich mittels PET oft schon im Frühstadium einer AD zu erkennen. Die Dopamintransporter-SPECT (DAT-Scan) kann vor allem bei der Abgrenzung einer AD zur Demenz mit Lewykörpern wichtige Zusatzinformationen liefern.

Biologische Marker

Apparative und laborchemische Zusatzuntersuchungen liefern vor allem im Frühstadium negative oder nur unspezifische Befunde. Ergebnissen der MRT- und PET-Untersuchungen kommt zwar ein unterstützender, aber kein beweisender Stellenwert zu.

Liquor: Im Liquor kommen den biochemischen Markern hyperphosphoriertes tau-Protein und A β -Peptid diagnostische Bedeutung zu. Die kombinierte Auswertung von Tau, Phospho-Tau-Protein und Amyloid- β 42-Peptid im Liquor ermöglicht die Abgrenzung des M. Alzheimer von anderen Erkrankungen mit hoher Sensitivität und Spezifität.

Das hyperphosphorisierte tau-Protein ist das wichtigste neurohistologische Merkmal der AD-Erkrankung – es liegt in den Nervenzellen der Patienten mit AD. Im Vergleich zum normalen tau-Protein, das vorwiegend in den Axonen als Baustein der Mikrotubuli (Stofftransport) vorkommt, ist das intraneuronale tau-Protein bei Patienten mit AD abnorm phosphoryliert. Im Liquor von Patienten mit AD ist die Konzentration des hyperphosphorisierten tau-Proteins erhöht. Das Ergebnis ist allerdings nicht

krankheitsspezifisch, erhöhte tau-Protein-Konzentrationen können auch bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems bzw. bei anderen Demenzformen gefunden werden. Im frühen Krankheitsstadium bzw. in der präklinischen Phase ist bereits eine erhöhte tau-Konzentration im Liquor nachweisbar, die Abgrenzung gegenüber Gesunden ist möglich.

Das A β -Peptid ist der molekulare Baustein der extrazellulären Amyloidablagerungen im Gehirn (senile oder Alzheimer-Plaques) und entsteht durch aberrante proteolytische Spaltung aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP).

Im Liquor von Patienten mit AD ist eine Abnahme der A β -Immunreaktivität festzustellen. Ein hoher Anteil des Gesamt-A β -Peptids des Gehirns wird in den Plaques gebunden, die Konzentrationen im Liquor sind daher vermindert.

Die Kombination einer erhöhten tau-Protein-Konzentration und einer erniedrigten A β -Peptid-Konzentration im Liquor ist als wertvoller Marker für das Vorliegen einer sporadischen AD-Erkrankung anzusehen.

Die präklinische genetische Untersuchung asymptotischer Personen wird abgelehnt, da aus dem Testergebnis keine sichere individuelle Voraussage getroffen werden kann, keine therapeutischen Konsequenzen resultieren und das Testergebnis soziale und psychologische Gefahren für die Betroffenen mit sich bringen kann. Die Apolipoprotein-E-Genotypisierung ist auch kein Instrument zur Einschätzung der Therapieerfolge bei Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung. Bei bereits klinisch an einer Demenz erkrankten Patienten kann die Bestimmung des ApoE-Genotyps allerdings zur diagnostischen Sicherheit beitragen, vor allem bei frühem Krankheitsbeginn und positiver Familienanamnese.

Neuropathologie: Die Diagnose einer AD kann erst post mortem durch eine neurohistologische Untersuchung gesichert werden. Eine Hirnbiopsie in vivo ist risikoreich und aus ethischen Gründen nur in Ausnahmefällen zulässig. Die morphologischen Kriterien der AD-Erkrankung sind Zytoskelett-Veränderungen (neuritische Plaques, Neurofibrillogenese, Degeneration und Neuropilfäden) mit Bildung doppelhelixartiger Filamente

aus abnorm hyperphosphorylierten, Mikrotubulus-assoziierten tau-Protein-Triples und der Nachweis von β -Amyloid-Ablagerung (A β) im Neuropil als primitive, diffuse und klassische senile Plaques und der Amyloid-Angiopathie.

Wegen des Verlusts von Neuronen infolge der fortschreitenden Schädigung des neuronalen Zytoskeletts entwickelt sich eine Hirnatrophie. Durch die Ausbreitung der Veränderungen vom Allostium zum Isokortex kommt es zu einer Unterbrechung spezifischer Neuronensysteme mit dem klinischen Korrelat der Demenzsymptomatik. Begleitend ist im Plaquebereich die Mikroglia aktiviert. Der Zusammenhang zwischen A β -Ablagerung und tau-Pathologie, Synapsen und Zellverlust ist bisher ungeklärt. Obwohl weder neuritische Plaques noch doppelhelixartige Filamente für die AD-Erkrankung spezifisch sind, gelten sie neurohistologisch als diagnostische Merkmale.

Neurochemie: Der Kortex wird unter anderem von vier – durch verschiedene Neurotransmitter (Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) charakterisierte – Neuronensystemen innerviert. In den Gehirnen von Patienten mit AD ist das cholinerge System am stärksten und am frühesten betroffen und diese weisen im Vergleich zu Gesunden einen um 30–75% verminderten Acetylcholin Gehalt auf. Die entscheidende Rolle des Neurotransmitters Acetylcholin im Zusammenhang mit Hirnleistung, insbesondere der Lern- und Gedächtnisprozesse, ist gesichert.

Neben dem cholinergen System ist auch das serotoninerge System betroffen. Dies führt zu einem signifikanten Mangel an Serotonin- und 5-HT-Rezeptoren, die vermutlich in die Verarbeitung des Amyloid-Vorstufenproteins (APP) eingebunden sind. Trotz Degeneration des Locus coeruleus ist das adrenerge System bei der AD-Erkrankung nur wenig beeinträchtigt, die adrenergen A1- und A2-Rezeptoren weisen nur geringfügige Veränderungen auf.

Auch das dopaminerge System ist bei der AD-Erkrankung nur geringgradig betroffen. Die Synthese und die Aktivität der MAO-A (wichtigste Substrate: Noradrenalin und Serotonin) und mehr noch der MAO-B (Substrate: Dopamin, Phenylethylamin) sind bei Patienten mit einer AD deutlich gesteigert. Es gibt An-

sätze, diesen beschleunigten Degradierungsprozess der biogenen Amine über Inhibitoren (MAO-A-, MAO-B-Hemmer) zu verlangsamen. MAO-B-Hemmer könnten die Bildung neurotoxischer Stoffwechselprodukte verhindern, außerdem werden ihnen neuroprotektive und antioxidative Eigenschaften zugeschrieben.

Klinische Demenz-Differentialdiagnosen

Mögliche Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“ sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Depression

Etwa 25% der Patienten, die zur Abklärung ihrer Gedächtnisprobleme zugewiesen werden, leiden an einer „Pseu-

Tabelle 5

Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“
Primär degenerative Demenzen Weitere neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • intrakranielle Tumoren • zerebrovaskuläre Erkrankungen/Schlaganfall • subdurale Hämatome • Hydrozephalus • entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems • Epilepsien • Schädelhirntraumen
Psychiatrische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Depressionen • Schizophrenien • neurotische Störungen • Anpassungsstörungen • Drogen- oder Medikamenten-Abhängigkeit
Internistische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • metabolische Erkrankungen • endokrine Erkrankungen • Schilddrüsen-Funktionsstörungen • Vitaminmangel • Mangelernährung • Exsikkose • schwerwiegende Organerkrankungen
Medikamentöse kognitive Leistungseinbußen

dodemenz“, die durch eine primär psychische Erkrankung, meist eine Depression („depressive Pseudodemenz“), verursacht wird. Depressive Patienten leiden an einer „Gedächtnisschwäche“ infolge Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen. Üblicherweise wird über drei Monate eine antidepressive Behandlung durchgeführt, anschließend erfolgt eine Kontrolle der Hirnleistungstests. Im gegebenen Fall bessert die antidepressive Therapie nicht nur die de-

pressive Symptomatik, sondern auch die kognitiven Leistungen.

Delirante Verwirrtheit

Einige wesentliche diagnostische Aspekte der deliranten Verwirrtheit sind in Tabelle 6 angeführt.

Das Delir entwickelt sich rasch (meistens innerhalb von Stunden), während die Symptomatik bei AD über Monate oder Jahre langsam progredient zu-

Tabelle 6

Diagnostische Aspekte der deliranten Verwirrtheit
<ul style="list-style-type: none"> • akute Manifestation, rasche Entwicklung der Symptomatik; • fluktuierender Tagesverlauf; • kognitive Defizite mit Bewusstseinsstörungen; • Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsstörungen; • psychomotorische Unruhe; • Störungen des Schlaf-/Wach-Rhythmus.

nimmt. Die Bewusstseinslage von Patienten mit AD ist im Gegensatz zu jener delirant-verwirrter Patienten unauffällig. Bei einem nur gering ausgeprägten prädeliranten Zustand kann sich die Prüfung der Bewusstseinslage allerdings schwierig gestalten. In der Differentialdiagnostik bewährt sich vor allem die Prüfung der Aufmerksamkeit, indem der Patient aufgefordert wird, Ziffern oder Buchstaben nachzusprechen. Patienten mit einer durchschnittlichen Ausgangsintelligenz und geringgradig ausgeprägter Demenz sind meistens in sechs Ziffern oder Buchstaben in korrekter Reihenfolge nachzusprechen, während dies Patienten im prädeliranten Zustand oft nicht können. Eine wichtige Zusatzuntersuchung zur Differentialdiagnose von Bewusstseinsstörungen ist das EEG.

Allerdings kann es auch bei Patienten mit AD zu deliranten Durchgangssyndromen kommen, vor allem bei entsprechender somatischer Komorbidität und/oder bei Einnahme von Neuroleptika, Anticholinergika oder Medikamenten zur Behandlung eines Morbus Parkinson.

Fokale neurologische Funktionsstörungen

Bei Patienten mit einem akut aufgetretenen amnestischen Syndrom, mit ei-

ner sensorischen Aphasie oder mit einem Gerstmann-Syndrom wird manchmal die Fehldiagnose „Demenz“ gestellt. Diesbezüglich ist vor allem zu berücksichtigen, dass sich eine Demenz nicht plötzlich – innerhalb weniger Tage – manifestiert. Im Zweifelsfall muss eine Bild gebende Untersuchung (CCT, kraniale MRT) veranlasst werden.

Sekundäre Demenzen

Fast jede organische Gehirnerkrankung kann in Abhängigkeit von Lokalisation und Schweregrad der Veränderungen Durchgangssyndrome, akute exogene Reaktionstypen und schließlich eine Demenz zur Folge haben. Bei der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der kritischen Bewertung der Ergebnisse der technischen Zusatzuntersuchungen (EEG, CCT, kraniale MRT, ggf. PET/SPECT, Liquordiagnostik) ist daher auch auf solche mögliche Ursachen dementieller Bilder zu achten. Insbesondere sind auch metabolische Enzephalopathien bzw. Erkrankungen endokriner Organe zu berücksichtigen, desgleichen durch Medikamente oder durch Suchtmittel induzierte Gehirnfunktionsstörungen. So findet man z.B. bei Patienten mit alkoholassozierten Demenzen eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen und mindestens eines der Symptome Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Exekutivfunktions-Störung.

Präventionsmaßnahmen

Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) können derzeit keine Medikamente zur Verhinderung der Konversion zu AD empfohlen werden. Eine ApoE-Genotypisierung zur Definition einer Respondergruppe ist bei Patienten mit MCI nicht gerechtfertigt. Auch bei erhöhtem genetischen Risiko werden Cholinesterasehemmer, Hormonersatztherapie (DHEA), Vitamingaben (E, C, B1, B6, B12) und alpha-Liponsäure aufgrund mangelnden Wirkungsnachweises nicht empfohlen. Nichtsteroidale Antirheumatika und Statine werden kontroversiell beurteilt, weitere kontrollierte Studien sind im Gange. Derzeit können diese Substanzen nicht empfohlen werden.

Allen Personen, vor allem solchen mit hohem genetischen Risiko für eine AD und Personen mit zunehmender Gedächtnisstörung, ist eine Modifikation des Lebensstils in Form körperlicher

Aktivität (moderat, dreimal/Woche), geistiger Aktivität ohne Leistungsdruck, sozialer Interaktionen und Ernährungsumstellung mit reichlich Blattgemüse, Obst und Fisch nahe zu legen. Die Evidenz für eine Schutzfunktion mäßigen Weinkonsums ist nicht ausreichend, um dafür eine allgemeine Empfehlung auszusprechen.

Risikofaktoren der Alzheimer- und Vaskulären Demenz

Die wichtigsten Risikofaktoren der AD sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Vaskuläre Risikofaktoren sind auch Risikofaktoren der AD. Die stärkste Evidenz besteht für arterielle Hypertonie, Tabakkonsum, Diabetes mellitus

Tabelle 7

Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz
<ul style="list-style-type: none"> • Lebensalter • Genetik (familiäre Formen, < 10%) • Apolipoprotein E ε 4 • Geschlecht: Frauen: Männern = (2:1) • Schädelhirntrauma, Narkose • Diabetes mellitus, Tabakrauchen • arterielle Hypertonie • Herzerkrankungen • Hyperinsulinämie • Hyperlipidämie • Hyperhomocysteinämie (potentielle Risikofaktoren)

und Hypercholesterinämie. Eine Modifikation der Risikofaktoren führt wahrscheinlich zu einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit an der AD zu erkranken. Der überzeugende wissenschaftliche Nachweis wurde bisher allerdings nicht ausreichend geführt.

Erbliche Formen der Alzheimer-Krankheit

Weniger als 2% der AD wird dominant vererbt. Das heißt, dass statistisch gesehen die Hälfte der Nachkommen eines/r Erkrankten ebenfalls an AD erkrankt. Bisher sind bei der autosomal dominant vererbten Form bei den Betroffenen Genveränderungen (Mutationen) am Chromosom 1 (Presenilin 2), Chromosom 4 (Presenilin 1) und Chromosom 21 (APP = Amyloidvorläufer-Molekül) bekannt. Patienten mit Mutation in einem der oben genannten Chromosome haben meist schon vor dem 60. Lebensjahr Gedächtnisstörungen.

Krankheitsrisiko bei Alzheimer-Verwandten

Genetische Faktoren sind für das gehäufte Auftreten von Alzheimer in Familien verantwortlich. So finden sich bei etwa 30% der AD-Patienten weitere Betroffene in der nächsten Verwandtschaft. Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Alzheimerisiko. Das entspricht einer etwa 20%-igen Wahrscheinlichkeit irgendwann im Lebensverlauf an AD zu erkranken. Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Tanten, Onkel, Nichten, Neffen etc.) haben ein bis zu zweifach erhöhtes Alzheimerisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Sind darüber hinaus mehrere Verwandte erkrankt erhöht sich das AD-Risiko weiter. Zusätzlich steigt es insbesondere dann, wenn die Erkrankung in der Verwandtschaft früh – d.h. vor dem 60. – auftritt. Die oben angegebenen Werte beruhen auf einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 72 Jahren bei Männern und 78 Jahren bei Frauen.

ApoE ϵ 4

Das ApoE ist ein Serumprotein, das am Transport, der Ablagerung und dem Metabolismus von Cholesterin beteiligt ist. Das ApoE hat drei Allele: ϵ 2, ϵ 3 und ϵ 4. Das ϵ 3-Allel ist am häufigsten verbreitet. In der kaukasischen Bevölkerung tragen ungefähr 95% wenigstens ein ϵ 3-, 27% ein ϵ 4- und 16% ein ϵ 2-Allel (Houlston RS et al. 1989 Hum Genet 83: 364). Für die spät ausbrechende AD-Form wurde bisher nur ein Gen beschrieben, welches in einer bestimmten Ausprägung die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung erhöht: das Gen für Apolipoprotein E am Chromosom 19. Es tragen 65% der pathologisch bestätigten AD-Patienten wenigstens ein ϵ 4-Allel und 12–15% sind homozygot für ϵ 4 im Vergleich zu etwa 1–3% homozygoten unter gesunden Kontrollpersonen. Die ϵ 4-Allele erhöhen das Risiko in einem bestimmten Alter an Morbus Alzheimer zu erkranken. Auf welche Weise ApoE4 zur Pathogenese von Morbus Alzheimer beiträgt wird zurzeit intensiv beforscht. Das ApoE- ϵ 4-Genprodukt soll an der Bildung und Ablagerung von senilen Plaques aus β -Amyloid und degenerierten Nervenzellen beteiligt sein. Im Gegensatz zu den Genen der frühen Formen (s.o.), determiniert das Vorhandensein eines ApoE- ϵ 4-Allels nicht die Erkrankung, sondern fungiert insbeson-

dere in homozygoten ϵ 4-Individuen als Risikofaktor und AD-Treiber. Der ApoE-Genotyp sagt dabei in erster Linie aus, ob eine Prädisposition vorliegt. Das Risiko an Alzheimer zu erkranken liegt ab dem Alter von 65 Jahren im Durchschnitt bei 15%. Dieses erhöht sich bei Trägern eines ϵ 4-Allels auf 30% und beträgt bei Individuen ohne ϵ 4-Allel 9% (Gendosiseffekt). ApoE- ϵ 4 ist weder ausreichend noch notwendig für die Entstehung der Alzheimerdemenz.

Genetische Bluttests

Nach eingehender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis kann zur Absicherung der klinischen Alzheimerdiagnose im Blut des/r Betroffenen festgestellt werden, ob er/sie Träger einer Mutation in einem der drei gegenwärtig bekannten Gene ist (s.o.). Falls eine Mutation festgestellt wird, ist es grundsätzlich möglich, auch bei gesunden Verwandten (insbes. fragen leibliche Kinder danach) nach diesen Genveränderungen zu suchen. Die Untersuchung der Mutationen kann vor allem dann überlegt werden, wenn eine familiäre Häufung von Alzheimer vorliegt. Da aber noch keine vorbeugende Alzheimertherapie zur Verfügung steht, ist dieser prädiktive Gentest mit ethischen Problemen belastet.

Eine ApoE-Genotypisierung kann die Sicherheit der klinischen Alzheimerdiagnose erhöhen und dazu beitragen, die Anzahl falsch positiven klinischen Diagnosen zu reduzieren. Die Genotypisierung sollte daher nur bei Patienten durchgeführt werden, die die klinischen Kriterien einer AD erfüllen. Um falsch positive Alzheimer-„Labordiagnosen“ an Gesunden zu vermeiden, wurde von internationalen Gremien abgeraten ApoE-Typisierungen zum Zweck einer Wahrscheinlichkeitsvorhersage durchzuführen (McConnell LM et al. 1998, Nature Medicine 7:757).

Medikamentöse Therapie

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Zusammenarbeit zwischen Patienten, der Familie/Betreuungsperson, dem Hausarzt und dem Nervenfacharzt. In Anbetracht der großen Variabilität der kognitiven und nichtkognitiven Störungen sowie der oftmals vorliegenden Multimorbidität der Patienten ist eine individuell angepasste, meistens multimodale Therapie anzustreben. Behandlungsziel ist es, die

kognitiven wie auch die nicht-kognitiven Symptome positiv zu beeinflussen oder wenigstens zu stabilisieren. In Abständen von jeweils drei bis sechs Monaten sollten Kontrolluntersuchungen erfolgen, um die Effekte der laufenden Therapie zu evaluieren und ggf. Umstellungen vorzunehmen. Bei Bedarf (z.B. bei Medikamenten-Unverträglichkeit, Wandlertrieb, Aggressionen oder offensichtlicher Suizidalität) müssen die Kontrollintervalle verkürzt werden.

Kognitive Defizite (siehe Tab.1)

Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind Mittel erster Wahl zur Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 10–26). Therapieunterbrechungen sollen vermieden werden. Der Versuch eines Wechsels von einem zu einem anderen Cholinesterasehemmer im Falle einer Unverträglichkeit und/oder bei Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit wird empfohlen. Es besteht keine eindeutige Evidenz für die Überlegenheit eines Cholinesterasehemmers gegenüber einem anderen. Ein Absetzen der Cholinesterasehemmer-Therapie bei einem MMSE < 10 Punkten ist aufgrund der Ergebnisse rezenter Studien abzulehnen.

Auch der Glutamatrezeptorantagonist Memantin wird bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE-Richtwert 11–19) empfohlen. Falls bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz der Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern besteht, sollte ein Wechsel auf Memantin erfolgen. Bei Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern wird auch bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz Memantin empfohlen.

Bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE-Richtwert 5–14) ist eine Kombinationstherapie von Memantin und Cholinesterasehemmern anzustreben. Zur Behandlung der schweren Demenz sind Memantin und Donepezil Mittel erster Wahl.

Die sogenannten „Nootropika“ nehmen für sich in Anspruch, den Metabolismus im Gehirn in günstiger Weise zu beeinflussen (Verbesserung der zerebralen Perfusion, Verbesserung der Sauerstoff- und Glukose-Utilisation durch Beeinflussung der Transmittertätigkeit und des Energiestoffwechsels, Begünstigung

neuronaler Regenerationsvorgänge). In diese Wirkstoffgruppe gehören u.a. Cerebrolysin und Ginkgo biloba: diese können bei leichter und mittelschwerer Demenz und Unverträglichkeit oder Verdacht auf Unwirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Memantin angewendet werden.

Die Anwendung von Hydergin, Nicergolin, Piracetam und Pirinitol bei Patienten mit AD kann derzeit nicht empfohlen werden. Es liegen zwar (nicht evidenzbasiert) Studienergebnisse vor, nach denen eine Wirkung mancher dieser Substanzen nachgewiesen wurde, die Qualität der Studien reicht aber nicht an jene heran, in deren Rahmen die Cholinesterasehemmer und Memantin geprüft wurden.

Grundsätzlich gilt, dass nach Beginn der Einstellung auf ein Medikament die Therapie über mindestens drei Monate fortgeführt werden sollte, sofern keine Unverträglichkeit auftritt. Nach Ablauf dieses Zeitraums sollte mit dem Patienten und seinen Angehörigen eine sorgfältige Evaluation der kognitiven wie auch der nicht-kognitiven Funktionen bzw. deren Veränderung erfolgen. Gegebenenfalls können auch objektive Testverfahren eingesetzt werden, die aber den klinischen Eindruck nicht ersetzen sollen. Falls das Präparat nach drei Monaten keine Wirksamkeit entfaltet, sollte die Therapie mit einer alternativen Substanz veranlasst werden.

Verhaltensstörungen

Die Behandlung nichtkognitiver Symptome durch Psychopharmaka ist nur dann indiziert, wenn andere Maßnahmen nicht zum Ziel geführt haben. Bei Patienten mit AD im Spätstadium kommt es häufig zu Verhaltensauffälligkeiten, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Agitiertheit, psychotischen Symptomen wie etwa Halluzinationen oder zur Entwicklung eines meist paranoid gefärbten Wahns und akuten Verwirrheitszuständen. Solche Auswirkungen der Grundkrankheit müssen behandelt werden, da sich dadurch die Lebensqualität des Patienten und der Betreuer noch weiter verschlechtert und zudem eine Selbst- und Gemeingefährdung auftreten kann. Wenn möglich, sollten die Symptome mit Zuwendung, Beruhigung und Ablenkung ohne Medikation „behandelt“ werden. Bei agitierten und psychotischen Patienten können

auch stimulierende Programme (Musiktherapie, Maltherapie, Kunsttherapie), verhaltenstherapeutische Zugänge und ein empathisches Eingehen auf die Erlebniswelt des Patienten (z.B. Validationstechnik) nützlich sein.

Wenn diese Bemühungen nicht erfolgreich sind, müssen Medikamente eingesetzt werden. In Anbetracht der im höheren Alter oft veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sollte mit niedrigen Dosen „einschleichend“ begonnen werden und die Dosis nur langsam erhöht werden. Allfällige Interaktionen zwischen Medikamenten sind ebenso zu beachten wie eine Multimorbidität des Patienten. Bei dementen Patienten ist die Häufigkeit anticholinergischer Nebenwirkungen, Orthostase-Reaktionen, unerwünschter Sedierung und extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen erhöht. Cholinesterasehemmer sind bei Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen wirksam und werden in dieser Indikation empfohlen. Eine Monotherapie mit Cholinesterasehemmern reicht allerdings oft nicht aus, häufig ist eine Kombination mit Antipsychotika erforderlich. Memantin ist in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere von Aggressionen bzw. einer Agitiertheit, wirksam und wird in dieser Indikation empfohlen.

Psychotische Exazerbationen

Zunächst wird die Gabe von Cholinesterasehemmern oder Memantin empfohlen. Falls dies nicht zum Ziel führt, ist der Einsatz von Antipsychotika zu erwägen, allerdings nur dann, wenn die Symptome beträchtlich sind, nichtmedikamentöse Maßnahmen wirkungslos geblieben sind und andere mögliche Ursachen (physische Erkrankungen, Interaktionen mit der Begleitmedikation) ausgeschlossen wurden. Psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn) bessern sich durch die Gabe von Antipsychotika bei jeder Demenzart. Bei dementen Patienten müssen Antipsychotika allerdings zunächst niedrig dosiert werden, die Dosis darf nur langsam erhöht werden und muss initial wöchentlich, später monatlich überprüft werden. Bei Patienten mit einer Demenz mit psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten ist Risperidon das Antipsychotikum der ersten Wahl. Die Gabe von Haloperidol als Mittel zweiter Wahl kann unter Berücksichtigung der oben angeführten Warnhinweise nur in Einzelfällen empfohlen werden. Der Ein-

satz von Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon und Clozapin ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und der Sicherheitskautelelen im Einzelfall als „Off-label“-Verschreibung zu erwägen.

Antipsychotika mit einer relativ geringeren Blockade des Dopaminrezeptors (Quetiapin, Clozapin) sind bei Demenz mit Lewy-Körpern und Parkinson-Demenz wahrscheinlich von Vorteil, können jedoch mangels kontrollierter Untersuchungen derzeit nicht generell empfohlen werden. Für alle Antipsychotika besteht in dieser Indikation eine erhöhte Neuroleptika-Sensitivität.

Depression

Demenzpatienten mit Depressionen sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid als Mittel erster Wahl zu empfehlen (nicht kombiniert). Auch Mirtazapin kann eingesetzt werden. Trazodon in niedriger Dosis bessert den Schlaf.

Angst und Agitiertheit

Bei Angst und Agitiertheit kann ein Therapieversuch mit einem Benzodiazepin (Oxazepam, Lorazepam, Alprazolam) erfolgen, wobei auf die Nebenwirkungen (u.a. mögliche paradoxe Reaktion mit Verwirrtheit!) geachtet werden muss. Benzodiazepine sollen in den Indikationen Halluzination oder Wahn allerdings nicht verabreicht werden. Substanzen mit besonderer hoher Gefahr der Substanzakkumulation, wie z.B. Diazepam oder Flunitrazepam, sollten alten dementen Patienten nicht verordnet werden. In Einzelfällen können bei agitierten dementen Patienten auch Antikonvulsiva (Valproinsäure, Carbamazepin) eingesetzt werden, sie sind aber nicht Mittel der ersten Wahl.

Nichtmedikamentöse Therapie zur kognitiven Rehabilitation

Vor allem bei Patienten im frühen oder mittleren Krankheitsstadium sollte versucht werden, die Gedächtnis- und Alltagsfunktionen mit nichtmedikamentösen Maßnahmen zu verbessern bzw. möglichst lange zu erhalten. Dazu zählen z.B. milieutherapeutische Maßnahmen, Biographiearbeit, Musiktherapie, Kunsttherapie und tierunterstützte Therapie. Begrenzte Effekte sind auch bei

schwerer Demenz zu beobachten. Interventionen, bei denen Angehörige Informationen über die Krankheit und die Versorgungsangebote erhalten und lernen, mit dem Patienten besser zu kommunizieren, können dazu beitragen, den Zeitpunkt der Aufnahme in ein Pflegeheim beträchtlich hinauszuschieben. Bestimmte Interventionsprogramme für Angehörige können Stressreaktionen von Angehörigen verringern und sich auf die Befindlichkeit der Patienten günstig auswirken. Bei leichter und mittelschwerer Demenz können spezifische psychotherapeutische Verfahren bei in der Krankheitsbewältigung unterstützend eingesetzt werden.

Therapieforschung

Alzheimerpatient und deren Angehörige warten dringend auf Arzneimittel, die den Krankheitsverlauf zumindest stoppen (disease-modifying therapy). Die Forschungsbemühungen auf diesem Sektor sind intensiv, mehr als 100 Substanzen sind in Erprobung. Die Therapieforschung fokussieren derzeit auf das Eiweiß β -Amyloid ($A\beta$). Die $A\beta$ -Ablagerungen im Alzheimergehirn führen zu fortschreitender Störung der Hirnfunktionen. Daher zielen diese Therapiewege darauf ab, $A\beta$ abzubauen bez. $A\beta$ nicht entstehen zu lassen.

Zwei Enzyme wirken an der $A\beta$ -Entstehung mit: Die Beta(β)- und die Gamma(γ)-Sekretase. Es gilt diese beiden Enzyme zu beeinflussen. Die Entwicklung solcher Hemmsubstanzen ist aufwendig. Eine Schwierigkeit liegt daran, Medikamente herzustellen, die gezielt und ausschließlich auf diese Enzyme wirken ohne dadurch andere Stoffwechselfvorgänge im Körpers zu stören.

Zu bereits vorhandenen Medikamenten, die auch bei AD als vielversprechend galten, gehören die Statine. Diese Substanzgruppe wird bereits heute zur Senkung des Cholesterins v.a. bei Herzinfarkt- und SchlaganfallpatientInnen eingesetzt. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Statine nicht nur Blutfette senken, sondern auch die schädliche Amyloidentstehung in Alzheimergehirnen vermindern können. Ergebnisse am Menschen liegen nun vor und die Resultate großer klinischer Studie waren leider ohne evidenten Effekt.

Es gibt Entzündungshemmer, die nachweisbar die schädliche $A\beta$ -Bildung

vermindern. Diese Stoffe haben somit nicht nur entzündungshemmende Wirkung. Sie beeinflussen auch die γ -Sekretase und damit die $A\beta$ -Produktion. Auch hier liegen humane Studienergebnisse vor, die ebenfalls leider derzeit ohne evidente Wirkung sind.

Ein direkter Weg, die bereits vorhandenen Amyloidablagerungen im Gehirn von Alzheimer Patienten abzubauen, ist der Einsatz von Antikörpern gegen das $A\beta$. Diese Antikörper können intravenös verabreicht werden, gelangen ins Gehirn und zeigten im Tierexperiment Wirksamkeit. Sie bauen $A\beta$ ab und führen gleichzeitig zu einer Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit bei Tieren. Solche Therapiestudien am Menschen befinden sich in klinischer Erprobung. Der Ansatz entspricht einer passiven Immunisierung, d.h. der Körper wird nicht selbst zur Antikörper-Bildung angeregt, sondern es werden – außerhalb des Körpers hergestellte – Antikörper intravenös verabreicht.

Die aktive Impfung, bei der $A\beta$ -Bestandteile subkutan injiziert werden, weckt ebenfalls große Hoffnungen. Im Unterschied zur passiven Impfung wird der Körper bei der aktiven Impfung angeregt selbst Antikörper zu bilden. Leider hat dieser Therapieansatz nach anfänglich Erfolg versprechenden Ergebnissen einen Rückschlag erlitten. 6% der geimpften Patienten entwickelten Entzündungen im Gehirn, sodass diese Therapiestudie vorzeitig beendet werden musste. Allerdings zeigten geimpfte AD-Patienten weniger Amyloidablagerungen im Gehirn und bei jenen Patienten, die Antikörper entwickelten, waren die kognitiven Leistungen verbessert. Die Alzheimer Impfung gilt immer noch als viel versprechend. Derzeit wird nach besser verträglichen Impfstoffen geforscht.

Alzheimerkranke haben nicht nur $A\beta$ -Ablagerungen im Gehirn, sondern weisen in der Neuropathologie Veränderungen der sogenannten Neurofibrillen auf. Diese bestehen aus umeinander gewundenen Strängen. Diese bestehen vor allem aus Eiweiß – dem tau-Protein.

tau-Proteine erfüllen eine enorm wichtige Aufgabe, indem sie das aus Mikrotubuli bestehende Zellskelett der Nervenzellen stabilisieren. Entlang dieser Mikrotubuli erfolgt der Stofftransport vom Zellkörper entlang der Ner-

venfortsätze zu den Synapsen (Kontaktstellen der Nervenzellen), also jenen Stellen, wo Nervenimpulse weitergegeben werden, wie sie z.B. für die Gedächtnisfunktionen wichtig sind. Wird nun das tau-Protein zu stark mit Phosphor angereichert, zerfallen Mikrotubuli und das hyperphosphorilierte tau-Protein lagert sich in dicht gepackten abnormen Strängen in der Nervenzelle ab. Infolge wird der Stofftransport gestört. Dies führt zu Funktionsbeeinträchtigungen der inter-neuronalen Kommunikation.

Literatur

G. Waldemar, B. Dubois, M. Emre, J. Georges, I. G. McKeith, M. Rossor, P. Scheltens, P. Tariska, B. Winblad (2007): Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline European Journal of Neurology 14 (1), e1

Konsensusstatement Demenz der Österreichischen Alzheimergesellschaft Update 2006: Neuropsychiatrie, Band 20, Nr.4/2006, S. 221-231

Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco
Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Tel.: +43/1/40 400-31 48
Fax-Dw: -31 41
peter.dal-bianco@meduniwien.ac.at