

# «Es gilt, eine falsche physiologische Weichenstellung zu korrigieren»

Interview mit Hannes B. Staehelin zu den Zielen der Behandlung von Alzheimer-Patienten

**ARS MEDICI:** Herr Professor Staehelin, ist die Alzheimer-Demenz denn wirklich eine Krankheit? Es gibt Forscher, wie beispielsweise den amerikanischen Anthropologen Daniel George, die die Alzheimer-Demenz eher als eine Ausprägung der normalen Gehirnalterung definieren und nicht als Krankheit.

**Professor Dr. med. Hannes B. Staehelin:** Diese Ansicht teile ich nicht. Es gehört keineswegs zum fortgeschrittenen Altern, dass man irgendwann einmal dement wird. Es gibt durchaus sehr alte Menschen, die nicht dement sind. Die Heidelberger Studie bei 100-Jährigen hat gezeigt, dass die Hälfte von ihnen noch recht gute kognitive Fähigkeiten hat. Also gibt es irgendeinen Mechanismus, weshalb die Demenz bei den einen auftritt und bei den anderen nicht. Wenn man diesen Prozess verstehen und unterbrechen kann, ist das wahrscheinlich die einzige im Moment rational wirklich gut begründete Hoffnung.

Weil die Alzheimer-Krankheit mit dem Alter verknüpft ist, ist der Schluss natürlich verführerisch, dass die Erkrankung sozusagen der Ausdruck der Summe verschiedenster ungünstiger Faktoren sein könnte, also im Grunde eine Frage der Zeit, die man diesen Einflüssen ausgesetzt ist. So kann man auf die Idee kommen, es sei gar nicht eine einzelne Krankheit, sondern eben Ausdruck mehr oder minder normaler Alterungsprozesse. Aber wenn man wissenschaftlich weiterkommen will, hilft nur der reduktionistische Ansatz. Man muss auf eine Ursache zurückgehen, um diese dann vielleicht zu modifizieren. Auch Daniel George will den Begriff Alzheimer-Demenz ja nicht aufgeben, er definiert sie aber als Prozess einer schweren Gehirnalterung und nicht als bedrohliche Krankheit, die es zu bekämpfen gilt. Wir brauchen aber den Krankheitsbegriff sozusagen als Hilfskonstrukt, sonst wird das Problem nicht fassbar. Wenn man sagt «es ist das Alter», macht man es sich ein bisschen einfach. Es hilft uns nicht weiter.

**ARS MEDICI:** Alle pharmakologischen Behandlungen bei Alzheimer-Demenz beruhen auf der Beta-Amyloid-Hypothese, wonach die typischen Plaques im Gehirn krankheitsauslösend sind. Es gibt aber auch Stimmen, die diese Plaques als Begleitphänomen und gar nicht als Ursache der Alzheimer-Demenz sehen. Was meinen Sie dazu?

**Staehelin:** Die Beta-Amyloid-Hypothese ist sicher die zurzeit wichtigste, obwohl wir wissen, dass neuropathologisch die

Ausbreitung der Neurofibrillen, der sogenannten Tangles, aufschlussreicher ist als die Ausbreitung der Plaques. Für die Beta-Amyloid-Hypothese spricht unter anderem, dass alle autosomal, dominant genetisch vererbten Formen der Alzheimer-Krankheit, also die Präsenilin-1- und -2-Variante und gewisse Amyloidstörungen, zu einer Überladung mit Beta-Amyloid und zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz führen. Markus Tolnay, der neue Ordinarius für Pathologie in Basel, publizierte kürzlich in der Zeitschrift «Nature», dass die Alzheimer-Demenz gewisse Ähnlichkeiten mit den Prionenkrankheiten aufweist. Es liegt also wirklich nahe, eine falsche physiologische Weichenstellung – eben diese in Richtung Amyloidplaques – zu korrigieren, um den Zug sozusagen wieder auf richtige Gleis zu bringen.

Übrigens sind es vermutlich in der Tat die Amyloidfragmente, nicht die Plaques, die die zerstörerische Wirkung entfalten. Es ist sozusagen der «Güsel», der in den Zellen herumschwimmt, der die Zellfunktion stört und dann dazu führt, dass es mehr Tangles gibt. Zurzeit laufen auch Versuche mit Impfungen, damit die Neuronen beziehungsweise die Strukturelemente

**«Es gehört keineswegs zum fortgeschrittenen Altern, dass man irgendwann einmal dement wird.»**

der Glia den «Schrott» wieder entsorgen, wie das bei normalen, gesunden Menschen der Fall ist. Es ist doch interessant, dass auch genetisch kranke Personen frühestens im Alter zwischen 30 und 40 Jahren dement werden, nicht vorher. Das heisst, es sammeln sich so ähnlich wie bei der Atherosklerose immer mehr Ablagerungen an, bis das System damit nicht mehr fertig wird. Die Vorstellung, dass die Plaques eine Art «Müllsäcke» sind, die ordentlich deponiert ausserhalb des Hauses für Ruhe sorgen, ist insofern nicht abwegig. Das ändert aber nichts daran, dass die Beta-Amyloid-Hypothese ein brauchbarer Ansatz ist, um nach Behandlungsmöglichkeiten zu suchen.

**ARS MEDICI:** Dann müsste man also den Prozess möglichst früh stoppen, noch bevor Symptome auftreten. Wie soll man aber wissen, bei wem das nötig ist und bei wem nicht?

**Staehelin:** Das ist genau das Problem. Wenn man beispielsweise gegen Alzheimer impfen könnte, müsste man wissen, wer in 20 bis 30 Jahren erkranken wird. Wenn man bei Infek-



**Zur Person**

Professor em. Dr. med. Hannes B. Staehelin gründete 1977 in der Schweiz die erste Memory Clinic in Europa und war bis 2002 Leiter der Basler Memory Clinic.

tionskrankheiten, wie beispielsweise Polio oder gerade aktuell bei der Schweinegrippe, weiss, dass jeder daran erkranken kann, ist das Impfen sicher auch bei jedem sinnvoll. Aber bei der Alzheimer-Krankheit würde man einen Eingriff in den Hirnstoffwechsel vornehmen. Da muss man zurückhaltender agieren und schauen, wer überhaupt ein Erkrankungsrisiko trägt. Das wissen wir heute aber leider noch nicht.

**ARS MEDICI:** Es hat schon Impfversuche gegeben, die aber an Nebenwirkungen gescheitert waren. Gibt es neue Versuche in Richtung Alzheimer-Impfung?

**Staehelin:** Der gescheiterte Amyloidimpfstoff, den Sie erwähnen, präsentierte aufgrund bestimmter Lösungsmittel ein Epitop, das Kreuzreaktionen mit dem Hirngewebe induzierte. Heute weiss man, dass es ausreicht, wenn man nur einen Teil des Amyloids als Antigen präsentiert, vielleicht acht, neun Aminosäuren. Die fraglichen Epitope, die zu Kreuzreaktionen mit dem Hirngewebe führen könnten, werden dabei weggelassen. Mit einem solchen neuen Impfstoff, dem CAD106 von Novartis, läuft zurzeit eine Studie, an der auch die Memory Clinic in Basel beteiligt ist. Wir werden aber erst in drei Jahren wissen, was dabei herauskommt. Bis jetzt kann man nur sagen, dass wir noch keine Intoleranzen gesehen haben.

**ARS MEDICI:** Kommen wir zurück auf die bereits verfügbaren Medikamente für Alzheimer-Patienten, die Acetylcholinesterasehemmer und NDMA-Antagonisten. Was bringen die wirklich für einen Alzheimer-Patienten?

**Staehelin:** Sie bringen im Einzelfall eventuell recht viel in Form von Lebensqualität. Ich weiss von einem Kollegen, der eine Demenz entwickelte. Er hat dann eine Zeit lang mit diesen Hemmern besser funktioniert und konnte noch zu Hause gepflegt werden. Dann ging es irgendwann nicht mehr, und er wurde in ein Heim gebracht. Dort wurden die Medikamente

abgesetzt, und als Folge davon ist er völlig abgestürzt. Daraufhin hat man sie ihm wieder gegeben, und er hat sich wieder ein wenig stabilisiert. Das ist natürlich nur ein Fallbericht, aber ich glaube, es ist immer einen Versuch wert; vor allem, um Verhaltensauffälligkeiten zu mindern, aber nicht unbedingt mit dem Ziel kognitiver Verbesserungen. Kein Alzheimer-Patient wird dadurch plötzlich Sudoku lösen können.

**ARS MEDICI:** Bringt eigentlich das sogenannte Gehirnjogging etwas im Sinne einer Demenzprävention?

**Staehelin:** Ich glaube schon, dass es wichtig ist, sein Gehirn dauernd anzustrengen. Aus Tierversuchen weiss man, dass entsprechendes Training die Stammzellen im Gehirn stimuliert, sodass Neuronen im Hippocampus zum Teil wieder regenerieren können. Ob das beim Menschen auch so ist, wissen wir nicht, aber es ist plausibel, dass das, was bei einer Maus oder einer Ratte funktioniert, auch beim Menschen funktioniert. Gemeint ist aber eine wirklich anstrengende, aktive, kognitive Beschäftigung. Passives Konsumieren wie etwa beim Fernsehen bringt gar nichts.

**«Medikamente bringen im Einzelfall eventuell recht viel in Form von Lebensqualität, aber kein Alzheimer-Patient wird dadurch plötzlich Sudoku lösen können.»**

**ARS MEDICI:** Aber eine sichere Demenzprävention scheint geistige Aktivität nicht zu sein. Schliesslich gibt es eine Reihe sehr bekannter Autoren, Schauspieler oder Politiker, die sich sicher ihr Leben lang intellektuell anspruchsvollen Aufgaben gewidmet haben und trotzdem im Alter schwer dement wurden ...

**Staehelin:** Natürlich gibt es keine 100-prozentige Garantie. Aber es ist trotzdem ähnlich wie beim Aufbau von Vermögen – dann haben Sie auch länger Geld auf der Bank. Wenn Sie Ihre Neuronen pflegen, haben Sie länger Neuronen zur Verfügung. So einfach ist das.

**ARS MEDICI:** Wie gehen Sie hier an der Memory Clinic in Basel mit den Alzheimer-Patienten um?

**Staehelin:** Wir haben die Memory Clinic ursprünglich gegründet, weil uns klar war, dass wir für diese Patienten etwas tun müssen, auch wenn wir ihnen keine Heilung versprechen können. Unser Ziel ist, dass sie selbst, ihre Angehörigen und die Hausärzte mit der Demenz besser umgehen können. Gleichzeitig ist klar: Dem Patienten kann man wahrscheinlich nur wirksam helfen, wenn es einmal eine biologische Therapie gibt. Die gibt es noch nicht, aber mit Gedächtnistraining kann man die Ressourcen besser nutzen. Es ist wie bei einer Schuldnerberatung: Sie können Ihr Einkommen nicht verdoppeln, aber Sie können lernen, mit dem, was sie haben, besser umzugehen. Wir konnten zeigen, dass sich die Personen, die

unser Memory-Training durchführen, in ihrer Lebensqualität nicht verschlechterten, während bei denjenigen, die nicht mitmachen, die Lebensqualität im gleichen Zeitraum sank. Das galt übrigens auch für die Lebensqualität der Angehörigen. Der sozialmedizinische Ansatz funktioniert, aber das Memory-Training muss individuell so gestaltet sein, dass die Teilnehmer es auch absolvieren können. Wenn man sie überfordert, sind sie frustriert, und dann bringt es gar nichts.

**ARS MEDICI:** Kann man bei der Demenz verschiedene Stadien definieren?

**Stahelin:** Es ist natürlich ein gradueller Prozess, aber es gibt typische Stadien. Im ersten Stadium realisiert der Patient, dass es ihm nicht mehr so gut geht, dass etwas nicht stimmt. Er zieht sich zurück, verliert das Interesse, wird depressiv und adynamisch. Darum können Antidepressiva zu Beginn einer Demenz etwas bewirken. Man sagt auch, dass die Antidepressiva einen gewissen neuroprotektiven Effekt hätten, sicher ist das aber nicht. Wenn dann der soziale Rückzug da ist und die Angehörigen bemerken, dass jemand nicht mehr so funktioniert wie früher, kommen die Spannungen, das nächste Stadium ...

**ARS MEDICI:** Moment bitte! Sie sagten, man müsste eigentlich möglichst früh etwas tun. Aber das sind doch zu Beginn sehr unspezifische Symptome, die sich eher nach einer Depression anhören. Gibt es denn Warnsignale für die Entwicklung einer Demenz? Was mache ich als Hausarzt? Oder lasse ich das erst einmal laufen und warte ab?

**Stahelin:** Am Anfang ist sicher die depressive Erkrankung die wichtigste Differenzialdiagnose. Da geht es vor allem um die Sinnfrage. Für depressive Menschen hat alles keinen Sinn mehr. Die Schlüsselfragen sind: Hat jemand noch beziehungsweise sieht jemand noch seinen Lebenssinn? Wird er noch

gebraucht? Die Einsamkeit der Leute ist sicher ein grosses Problem. Übrigens scheint mir Bildung das beste Mittel gegen Einsamkeit zu sein. Mit Bildung lernen wir, mit unserer einsamen Zeit umzugehen.

Aber Sie fragten nach der Differenzialdiagnose Demenz versus Depression und was man als Hausarzt tun sollte: Wenn jemand am Sinn seines Lebens zweifelt, dann muss man ernstlich überlegen, wie man dieser Person beistehen kann. Wenn jemand voll erfüllt ist und aktiv, kann man erst einmal abwarten, auch wenn diese Person einmal ein bisschen antriebsarm sein sollte. Wenn aber jemand so etwas sagt wie «Eigentlich ist das Ganze sinnlos, was solls», dann muss man aufhorchen. Wenn jemand hingegen das Datum verwechselt oder alltägliche Dinge wie eine Banküberweisung nicht mehr funktionieren, geht es schon eher in Richtung Demenz.

Ist man sich als Hausarzt nicht sicher, ob es sich um eine Depression oder eine Demenz oder möglicherweise um eine Depression wegen der Entwicklung einer Demenz handelt, wird eine etwas differenziertere neuropsychologische Abklärung durch entsprechende Fachleute wichtig.

**ARS MEDICI:** Wie häufig sind Mischformen von Demenzen?

**Stahelin:** Mischformen kommen eher bei Personen über 85 Jahre vor. Bei den Jüngeren ist die Demenz in der Regel noch relativ monokausal. Die Hauptursache ist aber schon die Alzheimer-Krankheit. Drei Viertel der Dementen haben eine Alzheimer-Komponente. Das restliche Viertel teilt sich in sehr viele verschiedene Erscheinungsformen auf.

**ARS MEDICI:** Herr Professor Stahelin, wir danken Ihnen für das Gespräch.

*Die Fragen stellte Renate Bonifer.*