

100 Jahre Alzheimer-Demenz

Zum gegenwärtigen Stand des Wissens



Am 3. November 1906 beschrieb der Neurologe Aloys Alzheimer im Rahmen eines Kongresses an der Universität Tübingen erstmalig eine «eigenartige Krankheit der Hirnrinde». Die nach ihm benannte Erkrankung ist heute die häufigste Demenzform im höheren Lebensalter. In dieser Übersicht werden Epidemiologie, genetische Risikofaktoren, Pathogenese, Diagnostik, Behandlung sowie neue Therapieansätze dargestellt.

Merksätze

- Im Jahr 2001 litten mehr als 24 Millionen ältere Menschen an Demenz.
- Bei wenigen Menschen beruht die Erkrankung auf einer autosomal-dominanten Vererbung, die meisten Fälle sind «sporadisch».
- Die definitive Diagnose kann erst post mortem gestellt werden. Moderne Tests sagen die Diagnose zu Lebzeiten aber mit recht hoher Wahrscheinlichkeit voraus.
- Der wichtigste Pathomechanismus ist die Ablagerung von Betaamyloid im Gehirn.
- Medikamentös lässt sich der Krankheitsverlauf verzögern, aber nicht aufhalten.
- Verschiedene neue Therapieansätze werden derzeit erforscht, darunter auch neue Impfstrategien.

THE LANCET

Aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung wird es in den kommenden Jahrzehnten zu einer dramatischen Zunahme der Häufigkeit demenzieller Erkrankungen kommen. Im Jahr 2001 litten mehr als 24 Millionen ältere Menschen an einer Demenzform, und für das Jahr 2040 werden bis zu 81 Millionen Betroffene prognostiziert. Die Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer's Disease = AD) stellt mit etwa 50 bis 60 Prozent die häufigste Ursache der Hirnleistungsstörung dar. Die Prävalenzraten steigen mit dem Lebensalter annähernd exponentiell an. Sie liegen im Alter ab 85 Jahren bei 25 bis 33 Prozent. Die AD hat nach heutigem Erkenntnisstand keine einzelne Ursache, sondern scheint aus einer Summe verschiedenartiger pathogenetischer Prozesse zu resultieren. Neben dem Alter als dem wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung gibt es weitere Faktoren, die sich grob in genetische und nicht genetische Faktoren unterteilen lassen. Dazu zählen unter anderem die familiäre

Belastung mit Demenz, mit M. Parkinson und Down-Syndrom, Genmutationen sowie metabolische Risikofaktoren, sozioökonomischer Status, Bildungsstand, Schädel-Hirn-Trauma, vaskuläre Risiken und Rauchen.

Genetische Ursachen

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung der AD eine wichtige Rolle. Etwa 10 bis 15 Prozent aller AD-Erkrankungen treten familiär gehäuft auf (mit frühem Beginn, < 65 Jahre), die auf autosomal dominante Mutationen zurückzuführen sind. Die Mutationen betreffen verschiedene Genorte auf drei unterschiedlichen Chromosomen:

- Das Gen für das Betaamyloid Precursor Protein (APP) auf Chromosom 21
- Das Presenelin-1-Gen (PSEN1) auf Chromosom 14
- Das Presenelin-2-Gen (PSEN2) auf Chromosom 1.

Die grössere Zahl der AD-Erkrankungen betrifft sogenannte «sporadische» Formen. Hierfür wird das α 4-Allel des APOE-Gens als wichtigster Risikofaktor angesehen. Das APOE-Gen spielt auch eine wichtige Rolle im Lipidstoffwechsel und ist somit an der Pathogenese der Atherosklerose mit beteiligt.

Pathogenese

Die auffälligsten histopathologischen Merkmale der AD sind – neben dem Untergang von Nervenzellen und Synapsen vorwiegend im Temporal- und Parietallappen – die in der Hirnrinde und anderen Regionen des Gehirns lokalisierten senilen Plaques (*Abbildung 1*) und neurofibrillären Bündel (Tangles).

Senile Plaques bestehen aus verschiedenen Komponenten, unter anderem aus Betaamyloid ($A\beta$), Spaltprodukt des Amyloid-Prekursor-Proteins (APP), das 1987 entdeckt wurde. Man nimmt an, dass die Anhäufung und Ablagerung dieses schwer löslichen Proteins an der pathologischen Entwicklung der AD mitbeteiligt ist, woraus sich die Hypothese der Betaamyloid-Toxizitäts-Kaskade (*Abbildung 2*) ableitete. Während bei Gesunden das gebildete $A\beta$ teilweise von Makrophagen beseitigt wird, ist dieser Prozess bei Demenzpatienten beeinträchtigt.

Ein wichtiger pathogener Mechanismus ist die Phosphorylierung des Tau-Proteins, die zur Bildung der Tangles führt. Das Tau-Protein besitzt die Eigenschaft, Mikrotubuli, die das Zytoskelett des Neurons bilden, zu binden und zu stabilisieren. Der Zustand der Phosphorylierung reguliert die Stärke der Bindung. Durch die Hyperphosphorylierung löst sich das Protein von den Mikrotubuli ab, die instabil werden und ihre Transportfunktion nicht mehr optimal erfüllen. Dadurch sind die Neuronen in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt und sterben schliesslich ab.

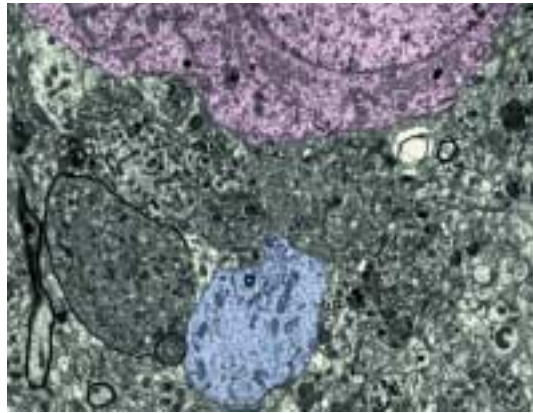


Abbildung 1: Senile Plaques

Der zentrale pathogene Mechanismus für die AD sind somit die $A\beta$ -Ablagerungen, die nicht adäquat entfernt werden, was zur Bildung neurofibrillärer Bündel führt und dadurch die inflammatorische Kaskade auslöst, die zur Nervenzelldegeneration und schliesslich zur Demenz führt. $A\beta$ -Ablagerungen werden ausser in AD-Patienten auch beim Down-Syndrom (Trisomie 21) gefunden. Der Untergang der Nervenzellen führt im frühen Stadium der Erkrankung zu Schäden der

entorhinalen Hirnrinde, des Hippocampus und später der projektiven cholinergen Systeme.

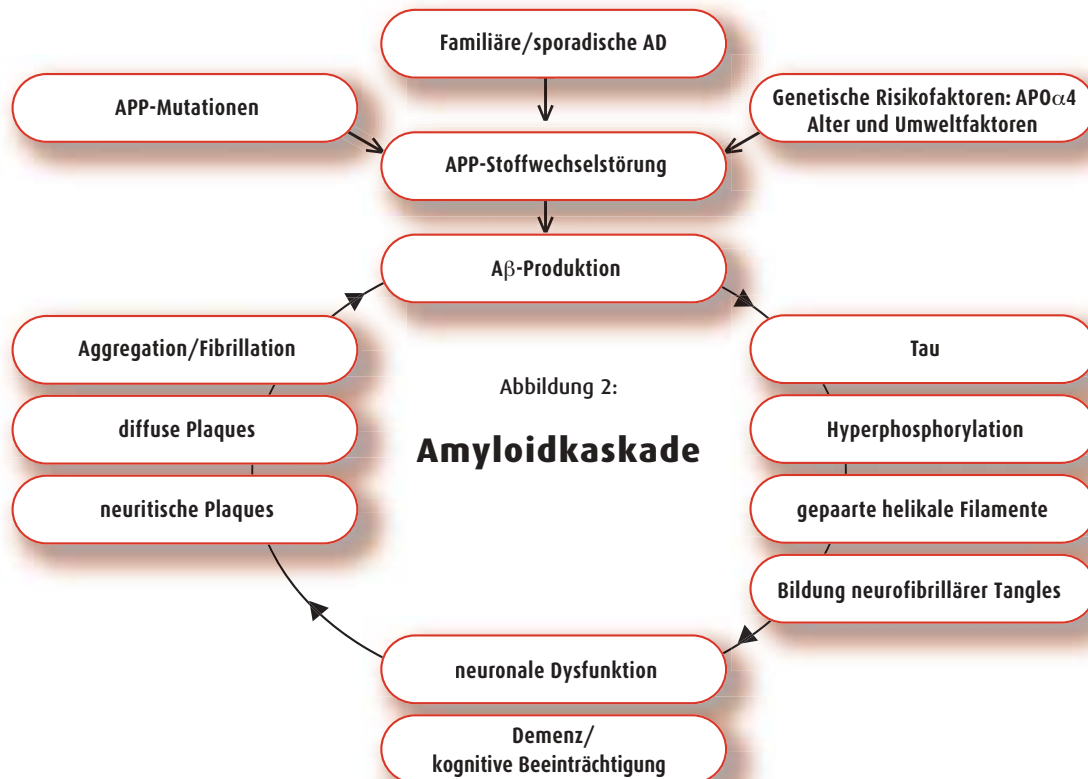
Klinische Symptome

Die AD ist eine chronische neurodegenerative Erkrankung mit progressivem Gedächtnisverlust und anderen kognitiven Einschränkungen. Laut Schätzungen verläuft der Krankheitsprozess einer AD über einen Zeitraum von etwa 20 bis 30 Jahren klinisch stumm. In anderen Worten geht einer klinischen Phase von mehreren Jahren eine jahrzehntelange präklinische Phase neurogenerativer Veränderungen voraus. Die initiale Phase wird auch als Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet. Dies bedeutet, dass die zerebralen Ansammlungen seniler Amyloid-Plaques und neurofibrillärer Bündel weit vor dem Auftreten der ersten Symptome stattfinden.

Diagnostik

Damit die Diagnose gestellt werden kann, müssen eine Reihe von Kriterien erfüllt sein. Dazu stehen standardisierte Leitlinien zur Verfügung, wie etwa der Kriterienkatalog der NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 1984). Gemäss diesen Kriterien liegt eine Alzheimer-Krankheit nur dann vor, wenn andere Demenzformen ausgeschlossen wurden. Die NINCDS-Kriterien erlauben eine diagnostische Abklärung, die in 70 bis 80 Prozent der Fälle mit der neuropathologischen Diagnose post mortem übereinstimmt. Wie mehrere bevölkerungsbasierte neuropathologische Studien bestätigten, kann die Diagnose einer «definitiven Alzheimer-Erkrankung» nur nach neuropathologischer Untersuchung von Hirngewebe festgestellt werden.

Bildgebende Verfahren wie CT und MR spielen eine wichtige Rolle in der (Differenzial-)Diagnose der Alzheimer-Krankheit. Häufig zeigen sich bei beginnenden Demenzen Atrophien im Bereich des medialen Temporallappens und Hippocampus. Ein altersentsprechendes MR erlaubt eine Diagnosestellung mit einer 80- und 90-prozentigen Wahrscheinlichkeit. Allerdings kommen diese Atrophien auch bei anderen Demenzformen vor, was den prognostischen Wert des MR einschränkt. Bildgebende Verfahren sind jedoch hilfreich, um andere Erkrankungen wie zerebralen Infarkt und «White-matter lesions» aufzudecken



und vaskuläre Demenzen von gemischten Demenzformen (degenerativ plus vaskulär) abzugrenzen.

Die Positronenemissionstomografie zeigt die funktionelle Aktivität und Stoffwechselraten von Hirnregionen und kann in der Früherkennung und Differenzialdiagnose degenerativer Demenzen hilfreich sein, insbesondere der Alzheimer-Krankheit, der frontotemporalen und der vaskulären Demenz.

Therapeutische Strategien

Die Behandlung der AD umfasst verschiedene therapeutische Ansätze, die im Folgenden kurz geschildert werden.

Acetylcholinesterase-Hemmer

Zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenzen werden Acetylcholinesterase-Hemmer eingesetzt. Acetylcholin ist der Neurotransmitter für sogenannte cholinerge Nerven. Die Kenntnis über die Neurotransmitterveränderungen bei AD hat zur Entwicklung zahlreicher Medikamente geführt, die das Defizit im cholinergen Transmittersystem ausgleichen. Vertreter hierfür sind Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, die das Enzym zum Abbau von Acetylcholin hemmen, womit der Neurotransmitter länger zur Verfügung steht. Dadurch wird eine Stabilisierung der Kognition, des klinischen Gesamteindrucks und der Alltagsaktivitäten bewirkt. In über 30 kontrollierten Studien konnte eine Wirksamkeit dieser Substanzen auf verschiedenen klinisch relevanten Ebenen über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten, in einigen Studien sogar

für 2 bis 5 Jahre, nachgewiesen werden. Sie zeigen alle ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, nämlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Antiglutamerger Therapie

Ein weiterer therapeutischer Ansatz beruht auf der sogenannten Glutathypothese: Bei Patienten mit AD ist die Freisetzung von Glutamat in die Synapse gestört, die NMDA-Rezeptoren bleiben dauerhaft für den Transport von Kalzium geöffnet. Die Behandlung mit dem neuroprotektiven nichtkompetitiven N-methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptorantagonisten Memantin hat in mehreren Studien eine signifikante Verbesserung der Symptome (Kognition und Verhalten) in verschiedenen Demenzskalen gezeigt. Ausserdem haben Studien mehr positive Effekte der Kombinationstherapie Donepezil plus Memantin als unter einer Monotherapie mit Donepezil festgestellt.

Neuroleptische Therapie

Nichtkognitive Frühsymptome betreffen häufig Veränderungen des Verhaltens. Die Wirksamkeit von Risperidon und Olanzapin auf Aggressivität, Agitation und Psychosen konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Die Behandlung sollte in der Regel mit atypischen Neuroleptika erfolgen, weil gegenüber typischen Neuroleptika weniger Nebenwirkungen bestehen. Eine Alternative in der Behandlung stellen Antikonvulsiva (Divalproat, Carbamazepin) und Benzodiazepine (Lorazepam, Oxazepam) sowie Acetylcholinesterase-Hemmer dar.

Kausale Therapieansätze

In der Alzheimer-Forschung konzentrieren sich die Wissenschaftler auf das Amyloid, das als wichtigster Faktor in der Pathogenese der AD angesehen wird. Daher sucht man nach Wirkstoffen, die die Amyloidbildung blockieren, aufhalten oder rückgängig machen. Denkbare innovative Ansatzpunkte umfassen unter anderem die Sekretasen und den Prozess der A β -Aggregation.

Sekretaseinhibitoren

Sekretasen spielen eine wichtige Rolle in der Abspaltung von A β aus dem Vorläufer-Protein APP. Neue Therapieansätze zielen darauf ab, dass durch Hemmung der β - und α -Sekretase oder durch Aktivierung der α -Sekretase die Bildung von Amyloid verhindert werden kann. In Tiermodellen wurde versucht, das Enzym BACE (Beta-site-APP-protein-cleaving-enzyme) zu inaktivieren. Die β -Sekretase wird auch als BACE bezeichnet. In BACE-Knockout-Mäusen hat sich eine verminderte Umwandlung von APP in Amyloid gezeigt, das heisst, die β -Sekretase-Aktivität wurde gehemmt.

Immunisierungsstrategie

Eine zukunftsweisende Methode stellt die Immunisierung mit Amyloidbruchstücken dar. In Tiermodellen mit genetisch veränderten «Alzheimer-Mäusen» konnte gezeigt werden, dass eine aktive Immunisierung mit A β -42 die Amyloidablagerungen hemmen konnte. Anhand dieser Ergebnisse wurde eine klinische Studie mit AN1792 durchgeführt. Das Antigen war ein präaggregiertes A β . Die Studie musste aber wegen schwerer Nebenwirkungen (Meningoenzephalitis) vorzeitig abgebrochen werden. Als Ursache wird die Überreaktion eines zellulären Immunsystems vermutet. Auf dem Gebiet der aktiven Immunisierung werden gegenwärtig verschiedene Verfahren im Detail erforscht, wie etwa die Verwendung kürzerer Aminossequenzen des A β sowie passive Immunisierungsstrategien mit spezifischen humanisierten/human monoklonalen Antikörpern oder humanen Immunglobulinen.

Hemmung der A β -Fibrillisation

Im Tierversuch konnte ausserdem gezeigt werden, dass NC-531 (Alzhemed), ein niedermolekulares Molekül, sich an lösliches Amyloid- β -Peptid bindet und die Bildung von Amyloidplaques verhindert. Des Weiteren sucht man nach Wirkstoffen, die die Tau-Phosphorylierung reduzieren.

Substanzen mit unklarem Wirkmechanismus

Für antiinflammatorische Substanzen (NSAR) wurde in einzelnen Studien eine Risikoreduktion für AD beobachtet. Therapiestudien mit Prednison, Hydroxychloroquin, Celecoxib und Rofecoxib haben jedoch keine Wirkung auf die kognitive Leistung gezeigt.

Studienergebnisse legen nahe, dass cholesterinsenkende Medikamente die zerebrale A β -Exposition bei AD verringern könnten. Dies hat sich auch in Tiermodellen mit transgenen Mäusen gezeigt, die bei cholesterinreicher Diät eine verringerte A β -Ablagerung aufwiesen. Weitere Studien jedoch haben kein niedrigeres Alzheimer-Risiko bei Patienten gezeigt, die zuvor mit Statinen behandelt wurden.

Obwohl epidemiologische Studien den Zusammenhang zwischen einem verminderten Demenzrisiko und postmenopausaler Hormonsubstitution festgestellt haben, ist diese Wirkung von Östrogenen in grossen klinischen Studien nicht eindeutig bestätigt worden.

Als antioxidative Therapie bei AD ist die Therapie mit Vitamin E bekannt. In Untersuchungen zeigte sich, dass sich damit die Einweisung in ein Pflegeheim womöglich etwas verzögern lässt. Auf andere Parameter ergab sich kaum ein Effekt. ■

Kaj Blennow, Mory J de Leon, Henrik Zetterberg, Alzheimer's disease, Lancet 2006, 368: 387-399.

Interessenlage: Die Autoren des Originalbeitrags deklarieren Honorare für Berater- und Vortragsfunktionen sowie Forschungsgelder. HZ deklariert, keine Interessenkonflikte zu haben.

Claudia Sarkady